



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

**STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE
DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2
A L'EXCLUSION DE LA PRISE
EN CHARGE DES COMPLICATIONS**

MARS 2000

Service des Recommandations et Références Professionnelles

Dans la même collection :

Éléments d'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contrastes iodés hydrosolubles lors des examens tomодensitométriques et urographiques - juin 1994

Recommandations en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes au cours des thrombopénies d'origine centrale - janvier 1995

Évaluation et état des connaissances concernant l'incontinence urinaire de l'adulte - janvier 1995

Prise en charge en urgence d'un patient hémophile suspect d'hémorragie - septembre 1996

Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale - septembre 1996

Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues - décembre 1996

Indications, contre-indications et conditions d'utilisation des transfusions de produits sanguins labiles - avril 1997

Prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide – mars 1999

Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus – mars 1999

Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications – janvier 1999

*Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous
Ou consulter notre site <http://www.anaes.fr>*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en mars 2000 ; il peut être obtenu auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 Paris cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. : 2-910653-73-0

Prix : F

AVANT-PROPOS

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général de l'ANAES

Ces recommandations ont été réalisées à la demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Elles ont été établies dans le cadre d'un partenariat entre l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé et :

- Le Collège national des généralistes enseignants
- L'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
- L'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique
- L'Association des diététiciens de langue française

La méthode utilisée a été celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la Pratique Clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par M^{me} le D^r Sabine LAVERSIN sous la responsabilité de M. le P^r Alain DUROCHER.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de M^{lle} Sylvie LASCOLS, sous la direction de Mme Hélène CORDIER, responsable du service documentation de l'ANAES.

Le secrétariat a été réalisé par M^{lle} Djamila SARRAZIN.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique dont les noms suivent.

COMITE D'ORGANISATION

D^f Bernard GAY, généraliste, RIONS ;
P^f André GRIMALDI, endocrinologue /
diabétologue, PARIS ;
P^f Louis GUIZE, cardiologue, PARIS ;
D^f Jean-Michel GULIANA, endocrinologue /
médecine interne, PARIS ;

M^{me} Nathalie MASSEBŒUF, diététicienne,
PARIS ;
P^f Jean-Louis SELAM, endocrinologue /
diabétologue, PARIS.

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Bernard CHARBONNEL, président,
endocrinologue, NANTES ;
D^f Béatrice BOUHANICK, chargée de projet,
endocrinologue / diabétologue, ANGERS ;
P^f Philippe AMOUYEL, épidémiologiste,
LILLE ;
Mme Judith CHWALOW, PARIS ;
D^f Gilles DELLUC, diabétologue / interniste,
PÉRIGUEUX ;
D^f Claire FAUCHER, néphrologue,
CHARTRES ;
D^f Alain JEAN, gériatre / généraliste, VITRY-
SUR-SEINE ;

D^f Francis LABELLE, généraliste, NICE ;
D^f Martine LALANDE, généraliste,
GENNEVILLIERS ;
D^f Daniel LÉONARD, généraliste, BOULOGNE-
SUR-MER ;
M^{me} Dorothee ROMAND, diététicienne, PARIS ;
D^f Guy ROSTOKER, Agence française de
sécurité sanitaire des produits de santé, SAINT-
DENIS ;
P^f Gérard SLAMA, diabétologue / nutritionniste,
PARIS ;
D^f Hubert VAN VIET, cardiologue, PARIS ;
D^f Sabine LAVERSIN, ANAES, PARIS.

GROUPE DE LECTURE

D^f Jean-Pierre AQUINO, gériatre / interniste,
VERSAILLES ;
D^f Sylvie AULANIER, généraliste, LE HAVRE ;
D^f Norbert BALARAC, endocrinologue, SAINT-
LAURENT-DU-VAR ;
P^f Arnaud BASDEVANT, endocrinologue,
nutritionniste, PARIS ;
M^{me} Christine BELLOCHE, infirmière,
BAZOUCHES-SUR-HÈNES ;
M^{me} Jocelyne BERTOGLIO, diététicienne,
NICE ;
D^f Patrice BROCKER, gériatre, NICE ;
D^f Jean-Gabriel BUISSON, généraliste, AIXE-
SUR-VIENNE ;
D^f Laurent CAPOROSSI, généraliste,
LUCCIANA ;
D^f Vincent COLICHE, endocrinologue,
BOULOGNE-SUR-MER ;
D^f Philippe CORNET, généraliste, PARIS ;

M^{me} COTTEZ, cadre infirmier, PARIS ;
P^f Jean DOUCET, gériatre / interniste, ROUEN ;
D^f Claude DRAY, cardiologue / interniste,
PARIS ;
M^{me} Sophie DURAND, diététicienne,
ALENÇON ;
M^{me} Nathalie DUTHIEUW, diététicienne,
ROUBAIX ;
D^f François FRETE, généraliste, CHAULNES ;
D^f Jean-Paul FYON, médecine physique et de
réadaptation, HYÈRES ;
M^{me} Michèle GARABEDIAN, conseil
scientifique ANAES, PARIS ;
D^f Bernard GAY, généraliste, RIONS ;
M^{me} Cécile GIBASSIER, diététicienne, DIJON ;
P^f Philippe GILLERY, biologiste, REIMS ;
D^f Thierry GODEAU, endocrinologue, LA
ROCHELLE ;

D^f Rémi GOUT, cardiologue, MILLAN ;

D^f Jean-Louis GRENIER, diabétologue,
ROUBAIX ;

P^f André GRIMALDI, endocrinologue, PARIS ;

P^f Pierre-Jean GUILLAUSSEAU, interniste /
diabétologue, PARIS ;

P^f Louis GUIZE, cardiologue, PARIS ;

D^f Jean-Michel GULIANA, endocrinologue /
médecine interne, PARIS ;

P^f Serge HALIMI, endocrinologue, GRENOBLE ;

P^f Thierry HANNEDOUCHE, néphrologue,
STRASBOURG ;

D^f Patrick HENRY, cardiologue, PARIS ;

D^f Yves KAGAN, gériatre, PARIS ;

M^{me} Thérèse LANGARD, diététicienne, TOUL ;

D^f Pierre LEBON, néphrologue, LE MANS ;

D^f Marc LEVY, diabétologue / interniste,
NANTERRE ;

D^f Claudie LOCQUET, généraliste, PLOURIVO ;

P^f Michel MARRE, endocrinologue, PARIS ;

M^{me} Nathalie MASSEBŒUF, diététicienne,
PARIS ;

D^f Marcel MERLE, endocrinologue /
diabétologue, VICHY ;

D^f Christian MICHEL, généraliste,
DUNKERQUE ;

D^f Catherine GRANDMOTTET-CAMBEFORT,
endocrinologue, BESANÇON ;

P^f Louis MONNIER, endocrinologue /
diabétologue, MONTPELLIER ;

P^f Philippe MOULIN, endocrinologue,
nutritionniste, LYON ;

D^f Jean-Jacques ORMIÈRES, généraliste,
SAINT-ORENS-DE-GAMEVILLE ;

P^f Philippe PASSA, endocrinologue /
diabétologue, PARIS ;

M. Franck PERRIER, biologiste, MONTALIEU-
VERCIEU ;

M^{me} Martine PICORNELL, diététicienne,
RENNES ;

D^f Pierre RABANY, généraliste, NANTERRE ;

Mme Florence ROSSI, diététicienne, PARIS ;

P^f Jean-Louis SELAM, endocrinologue, PARIS ;

D^f Dominique SIMON, endocrinologue /
diabétologue, CRÉTEIL ;

P^f José TIMSIT, interniste, diabétologue, PARIS ;

D^f Michel VARROUD-VIAL, endocrinologue,
CORBEIL-ESSONNES ;

P^f Bruno VERGÈS, endocrinologue,
diabétologue, DIJON ;

D^f Christiane VERNY, gériatre / interniste, LE
KREMLIN-BICÊTRE ;

M^{me} Viviane VIOLTON-NOUGAROLIS,
diététicienne, TOULOUSE.

SOMMAIRE

MÉTHODE GÉNÉRALE	10
STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	12
TEXTE DES RECOMMANDATIONS	14
I. LES OUTILS DE LA PRISE EN CHARGE	14
I.1. L'alimentation	14
I.2. L'activité physique	17
II. LA STRATEGIE DE LA PRISE EN CHARGE	18
II.1. Stratégie de prise en charge de l'hyperglycémie.....	18
II.2. Stratégie de prise en charge des facteurs de risque associés au diabète sucré	23
II.3. Généralités. Le sujet âgé	24
III. ÉDUCATION	24
ARGUMENTAIRE	30
I. L'ALIMENTATION	31
I.1. Apports énergétiques : la réduction calorique.....	31
I.2. La répartition des macronutriments.....	37
I.3. Diététique : autres aspects qualitatifs	45
I.4. Comment prescrire la diététique pour en améliorer l'observance : éducation diététique du patient diabétique de type 2.....	48
I.5. Les limites de la prise en charge diététique du patient diabétique de type 2.....	52
II. L'ACTIVITE PHYSIQUE	54
II.1. Définition de l'exercice physique.....	54
II.2. Activité physique et survenue du diabète	54
II.3. Activité physique et contrôle glycémique	56
II.4. Effets bénéfiques de l'exercice physique sur la perte de poids chez le sujet diabétique de type 2.....	57
II.5. Effets bénéfiques de l'exercice physique sur la sphère cardio-vasculaire.....	58
II.6. Les contre-indications et les limites	60
II.7. Quel type d'activité physique proposer ?	61
II.8. L'éducation à une reprise d'activité	63
III. STRATEGIE THERAPEUTIQUE D'ENSEMBLE POUR OBTENIR ET MAINTENIR UN BON CONTROLE GLYCEMIQUE	64
III.1. Définition des objectifs glycémiques	64
III.2. Première étape du traitement, les mesures non médicamenteuses.....	64
III.3. Deuxième étape du traitement, la monothérapie orale	65

III.4. Troisième étape du traitement, les bithérapies orales	66
III.5. Quatrième étape du traitement, la mise à l'insuline	67
IV. PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU DIABETE SUCRE	74
IV.1. Tabac	74
IV.2. Hypertension artérielle	76
IV.3. Anomalies lipidiques	90
IV.4. Les antiagrégants	91
V. LA PLACE DE L'EDUCATION DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2.	91
V.1. Quel est l'impact de l'éducation sur l'évolution du diabète ?	92
V.2. Observance dans la vie quotidienne des recommandations données au patient	94
V.3. L'éducation et les médecins	95
V.4. L'acte éducatif en pratique courante	100
ANNEXE I. SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 A L'EXCLUSION DU SUIVI DES COMPLICATIONS	102
ANNEXE II.PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L'HYPERGLYCEMIE	109
I. LES BIGUANIDES : LA METFORMINE	109
I.1. Pharmacologie et modalités d'emploi	109
I.2. Efficacité en monothérapie	110
I.3. Efficacité en association	111
I.4. Effets indésirables liés à la prescription de metformine	112
II. LES INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES	114
II.1. Pharmacologie et modalités d'emploi	114
II.2. Efficacité en monothérapie	114
II.3. Efficacité en association	116
II.4. Inhibiteurs des alpha-glucosidases et poids	119
II.5. Tolérance des inhibiteurs des alpha-glucosidases	120
III. LES INSULINOSECRETAGOGUES : SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET REPAGLINIDE	121
III.1. Pharmacologie et modalités d'emploi	121
III.2. Efficacité en monothérapie	125
III.3. Efficacité en association	128
III.4. Effets secondaires	129
III.5. Les insulinosécrétagogues : le repaglinide	129
IV. L'INSULINOTHERAPIE DU DIABETIQUE DE TYPE 2	132
IV.1. Insulinothérapie et morbi-mortalité	133
IV.2. Insulinothérapie du diabète de type 2 et contrôle glycémique	134
IV.3. Intérêt d'une association insulinothérapie/antidiabétiques oraux	135

IV.4. Effets indésirables.....	137
IV.5. L'acceptation de l'insulinothérapie.....	141
ANNEXE III. TEST DE FAGERSTRÖM	143
PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES.....	145
REFERENCES.....	146

METHODE GENERALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langues française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles

de leur propre fond bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, côté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
	A
Niveau 1	
- Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Preuve scientifique établie
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
- Analyse de décision basée sur des études bien menées	
Niveau 2	B
- Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Présomption scientifique
- Études comparatives non randomisées bien menées	
- Études de cohorte	
Niveau 3	C
- Études cas-témoin	
Niveau 4	Faible niveau de preuve
- Études comparatives comportant des biais importants	
- Études rétrospectives	
- Séries de cas	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Les banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et COCHRANE ont été interrogées de 1993 à avril 1999.

Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

La stratégie de recherche a porté sur :

- ➔ Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues de la littérature et méta-analyses. Cette recherche a été effectuée sur la période 1989 à avril 1999, toutes langues confondues.

Les mots clés initiaux suivants :

Non insulin dependent diabetes mellitus OU Diabetes mellitus, non-insulin-dependent
ont été associés à :

Guideline(s) OU Practice guideline(s) OU Health planning guidelines OU Consensus development conference OU Medical decision making OU Decision trees OU Decision analysis OU Meta-analysis OU Literature review.

328 références ont été obtenues sur MEDLINE, 21 sur HealthSTAR et 248 sur EMBASE.

- ➔ La diététique (y compris les édulcorants) et l'exercice physique

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Diet therapy OU Dietetics OU Diabetic diet OU Dietary proteins OU Diet, protein-restricted OU Protein intake OU Protein diet OU Protein restriction OU Dietary protein OU Diet sodium-restricted OU Sodium restriction OU Sodium intake OU Dietary sodium OU Alcohol consumption OU Alcohol OU Sweetening agent(s) OU Acesulfame OU Alitame OU Aspartame OU Aspartame derivative OU Cyclamate sodium OU Fructose OU Isomalt OU Leucrose OU Maltitol OU Monellin OU Saccharin OU Saccharin derivative OU Sorbitol OU Stevio Stevioside OU Sucrose OU Sweet protein OU Thaumatin OU Xylitol OU Dietary Sucrose OU Exercise OU Exercise therapy.

452 références ont été obtenues sur MEDLINE, 3 sur HealthSTAR et 330 sur EMBASE.

- ➔ La mise à l'insuline

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Insulin treatment /Therapeutic use OU Insulin /Therapeutic use.

198 références ont été obtenues sur MEDLINE et 45 sur EMBASE.

- ➔ La prise en charge des facteurs de risques associés

- le tabac

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Smoking OU Cigarette smoking OU Smoking habit.

48 références ont été obtenues sur MEDLINE et 8 sur EMBASE.

- l'hypertension

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Hypertension

et :

Drug therapeutic OU Diuretics OU Diuretic agent OU Diuretics, thiazide OU Thiazide diuretic agent OU Adrenergic alpha-antagonists OU Alpha Adrenergic receptor blocking agent OU Beta adrenergic receptor OU Adrenergic beta-antagonists, Clonidine OU Guanfacine OU Methyldopa OU Moxonidine OU Rilmenidine.

121 références ont été obtenues sur MEDLINE, 5 sur HealthSTAR et 174 sur EMBASE.

➔ L'aspirine et les antiagrégants

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Aspirin OU Acetylsalicylic acid OU Platelet Aggregation inhibitors OU Thrombocyte aggregation inhibitor.

34 références ont été obtenues sur MEDLINE et 40 sur EMBASE.

➔ L'éducation du patient

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Patient acceptance of health care OU Patient compliance OU Patient education OU Treatment refusal OU Patient counseling.

147 références ont été obtenues sur MEDLINE, 5 sur HealthSTAR et 65 sur EMBASE.

➔ La littérature française

La recherche a été effectuée spécifiquement sur la banque de données PASCAL pour la période 1994 à avril 1999.

136 références ont été obtenues.

➔ La *Cochrane Library*

Aucune revue systématique ne traite spécifiquement de la prise en charge non médicamenteuse du diabète (diététique ou activité physique). Quelques protocoles sont en cours sur l'éducation du patient diabétique.

Recherche manuelle

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de début janvier 1999 à fin juin 1999.

Revues générales : *Annals Of Internal Medicine, Archives Of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, Concours Médical, JAMA, Lancet, New England Journal Of Medicine, Presse Médicale, Revue Du Praticien, Revue De Médecine Interne, Revue Prescrire.*

Revues spécialisées : *Diabetes Care, Diabetologia, Diabetes, Diabète et Métabolisme.*

785 références ont été sélectionnées et analysées dont 337 références utilisées pour l'élaboration des recommandations.

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Le thème s'intitule « Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications ».

Les domaines suivants n'ont pas été abordés :

- l'intolérance au glucose ;
- la grossesse et les mesures thérapeutiques à proposer à une femme diabétique souhaitant un enfant ;
- le diabète gestationnel ;
- la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause chez la femme diabétique.

Les objectifs du traitement ont fait l'objet des recommandations ANAES « Le suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications » publiées en 1999 (*Annexe I*). La prise en charge du patient diabétique de type 2 doit être globale, inscrite dans la durée, avec l'objectif de prévenir les complications micro et macrovasculaires de la maladie et d'assurer une bonne qualité de vie.

I. LES OUTILS DE LA PRISE EN CHARGE

Ils sont non pharmacologiques, alimentation et exercice physique appropriés, et pharmacologiques. Ces derniers ont fait l'objet des recommandations de l'AFSSAPS publiées en 1999 sur « Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ».

I.1. L'alimentation

I.1.1. La réduction de l'excès pondéral

Le patient diabétique de type 2 en surcharge pondérale représente le cas général. Il relève d'une réduction calorique. Le patient diabétique de type 2 à poids normal ne relève pas d'une réduction des apports énergétiques globaux.

L'estimation clinique de la masse grasse repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) : rapport du poids (kg) sur le carré de la taille (m). Chez le diabétique de type 2, une réduction calorique est indiquée, non seulement en cas d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) mais aussi en cas de surpoids, autrement dit si l'IMC est > 25 kg/m². L'obésité abdominale est associée à différents facteurs de risque métaboliques et vasculaires, dont le diabète de type 2. La mesure du tour de taille constitue un appoint utile au calcul de l'IMC. Chez le sujet âgé, il n'existe pas de définition consensuelle ou validée de l'obésité (accord professionnel).

Les modalités de la réduction calorique indiquée chez le patient diabétique de type 2 ayant une surcharge pondérale (IMC > 25) sont les mêmes que chez l'obèse non diabétique (accord professionnel).

Les objectifs pondéraux doivent :

- être réalistes et individualisés ;

- s'inscrire dans la durée : après la perte de poids initiale, obtenue au bout d'environ 6 mois, l'objectif est son maintien à long terme.

En pratique :

- dans la majorité des cas, une perte de poids de 5 à 15 % par rapport au poids maximal constitue un objectif réaliste, entraînant des bénéfices pour la santé ;
- une perte de poids de 20 % et plus peut être envisagée si les moyens nécessaires pour y parvenir ne mettent pas en cause l'équilibre nutritionnel, somatique, psychologique et social de l'individu ;
- dans certains cas, éviter l'aggravation de l'obésité est le seul objectif raisonnable.

La prescription diététique visant à réduire les apports caloriques doit tenir compte des habitudes alimentaires individuelles. Des régimes modérément restrictifs entraînent de meilleurs résultats à long terme et induisent moins d'effets secondaires que les restrictions alimentaires sévères (grade C). Ils permettent de maintenir une diversité alimentaire et une certaine convivialité.

En pratique, cette approche diététique revient à :

- supprimer les erreurs manifestes qui portent généralement sur les graisses (charcuterie, fromage), les sodas sucrés et les boissons alcoolisées ;
- conseiller une réduction d'environ 15 à 30 % des apports par rapport à ceux évalués par l'enquête alimentaire ;
- ou, ce qui revient souvent au même, conseiller des apports correspondant aux 2/3 de la dépense énergétique quotidienne, calculée en tenant compte de l'âge, du sexe, du poids et du niveau habituel d'activité physique.

Les régimes à basses et très basses valeurs caloriques ne doivent pas faire partie des prescriptions courantes (grade C).

Un traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être envisagé qu'en cas d'échec des conseils diététiques. La poursuite de ce traitement au-delà de 3 mois ne doit être envisagée que chez les patients répondeurs.

I.1.2. La répartition des nutriments

Cet aspect qualitatif de l'alimentation du diabétique concerne à la fois les patients en surpoids et les patients à poids normal (accord professionnel).

Il n'existe pas d'argument pour modifier les apports protéiques chez le diabétique de type 2 non compliqué.

Les glucides doivent constituer une part importante de l'alimentation des sujets diabétiques, ce qui va à l'encontre des idées reçues. Les glucides doivent représenter environ la moitié de la ration calorique quotidienne, soit un apport minimal de l'ordre de 180 g/jour (accord professionnel).

La répartition recommandée entre les apports respectifs des glucides et des lipides alimentaires doit tenir compte du profil clinique et métabolique mais aussi des habitudes alimentaires du patient. Elle doit donc être individualisée et se situe entre les deux positions extrêmes suivantes (grade C) :

- lorsque le sujet présente une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie et un HDL-cholestérol bas : régime moins riche en glucides (40 % des calories totales), comportant donc plus de lipides mais régime enrichi en acides gras monoinsaturés (25 % des calories totales) avec un rapport monoinsaturés / polyinsaturés / saturés égal à 2,5/1/1 (*Tableaux 1 à 5*) ;
- lorsque le sujet est à poids normal ou présente une obésité gynoïde et que le bilan lipidique est normal : régime riche en glucides (55 % des calories totales), pauvre en lipides (30 %) et non focalisé sur les graisses monoinsaturées (10 %) avec un rapport acides gras monoinsaturés / polyinsaturés / saturés égal à 1/1/1.

Il n'est pas démontré qu'un apport supplémentaire en acides gras polyinsaturés n-3 (huiles de poisson) ait un intérêt chez le diabétique de type 2 (grade B).

Les apports glucidiques chez le diabétique de type 2 doivent se faire essentiellement sous forme d'aliments amylicés (pain, pâtes, riz, autres féculents) et dans une moindre mesure de fruits et de lait (accord professionnel).

La connaissance des tables d'équivalences glucidiques (*Tableau 6*) fondées sur les quantités de glucides contenues dans les aliments est utile pour composer et diversifier les repas. Elle peut être complétée par la connaissance des index glycémiques des aliments, en privilégiant ceux dont l'index glycémique est faible (légumes secs, pâtes, riz) pour limiter l'effet hyperglycémiant d'un repas. Les aliments à index glycémique élevé (pommes de terre, pain) ne doivent pas être supprimés mais être limités et répartis (accord professionnel).

Le maintien de saccharose est autorisé dans l'alimentation du diabétique de type 2, de l'ordre de 5 à 10 % de l'apport calorique quotidien, à condition de le substituer gramme par gramme avec les autres glucides (accord professionnel).

Les fruits, en quantité modérée, font partie de l'alimentation du diabétique de type 2. Un ajout supplémentaire de fructose est déconseillé (accord professionnel).

Une alimentation riche en fibres alimentaires, surtout de type soluble (pectines, guar, gomme), contenues dans les fruits, les légumes verts et les légumineuses, est souhaitable. Un ajout de fibres alimentaires sous forme de poudre, comprimés, gélules, aliments spéciaux, etc. n'est pas recommandé (accord professionnel).

Les édulcorants, de préférence acaloriques (aspartam, saccharine, acesulfame, sucralose), employés aux doses usuelles recommandées, sont autorisés chez le diabétique de type 2 (accord professionnel).

La consommation de boissons alcoolisées est autorisée chez le diabétique de type 2 comme chez le non-diabétique à trois conditions : cette consommation doit être modérée (2 verres de vin par jour environ ou l'équivalent en alcool), elle doit se faire au cours d'un repas, l'apport calorique correspondant doit être pris en compte (accord professionnel).

Les rythmes alimentaires optimaux sont probablement variables d'un individu à l'autre et il convient de les respecter. Le fractionnement des apports glucidiques en 3 repas et/ou collations nettement individualisés est cependant recommandé. Le grignotage inter-prandial est déconseillé (accord professionnel).

I.1.3. L'observance diététique

L'observance à moyen/long terme des conseils diététiques est généralement médiocre. Il est recommandé pour l'améliorer d'assurer un suivi diététique régulier et de coupler aux conseils diététiques des conseils d'activité physique. Faire appel à un(e) diététicien(ne) ou à un nutritionniste est utile (accord professionnel).

Repérer des désordres du comportement alimentaire, en particulier les compulsions et les grignotages, est une étape importante du diagnostic diététique car leur prise en charge spécifique constitue alors un préalable indispensable (accord professionnel).

Négocier le projet thérapeutique avec le patient peut améliorer l'observance du régime. Il sera formulé en termes simples et illustré d'exemples concrets (Tableau 7).

Tableau 7. Éducation diététique.

- **Faire au moins 3 repas par jour.**
 - **Arrêter tout grignotage entre les repas.**
 - **Manger peu de graisses.**
 - **Diminuer préférentiellement les graisses d'origine animale (viandes grasses, œufs, charcuterie, fromages, beurre, crème fraîche) mais aussi les aliments riches en gras tels que les fritures, les cacahuètes ou autres fruits oléagineux, les chocolats, les glaces, les pâtisseries et autres viennoiseries, les biscuits apéritifs.**
 - **Augmenter la fréquence de consommation des poissons. Préférer les viandes maigres (filet de porc, volailles sans la peau), les laitages écrémés ou demi-écrémés.**
 - **Choisir, pour cuisiner, des matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza) ou polyinsaturés (tournesol, pépins de raisin, maïs, etc.) au détriment des acides gras saturés.**
 - **Favoriser les modes de cuisson sans graisse.**
 - **Éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas.**
 - **Manger suffisamment de glucides.**
 - **Privilégier la consommation de féculents (glucides complexes). Manger des fruits (glucides simples).**
 - **Répartir les glucides entre les différents repas (surtout en cas de traitement par sulfamides hypoglycémiantes ou par insuline).**
 - **La quantité est à évaluer en fonction de l'activité physique (professionnelle ou privée) et de l'âge.**
 - **Favoriser les glucides qui ont un index glycémique bas (fruits, lentilles, haricots blancs, pâtes, etc.).**
 - **Ne pas interdire les produits sucrés avec du saccharose (sucre de table), surtout s'ils sont consommés en fin de repas. Néanmoins, ils doivent être considérés en équivalence avec les autres aliments glucidiques du repas (attention, ils sont souvent gras, donc à consommer avec modération).**
 - **Les boissons sucrées sont les seuls interdits, sauf en cas d'hypoglycémie.**
 - **Proposer des édulcorants comme l'aspartam, la saccharine, l'acesulfame de potassium et les boissons édulcorées avec ces produits (lire les étiquettes et comparer avec les produits de référence).**
 - **Manger des aliments riches en fibres : un fruit et/ou des légumes verts à chaque repas, penser aux céréales complètes et aux légumes secs.**
 - **La consommation d'alcool considérée comme acceptable est de l'ordre de 2 verres de vin par jour. Elle doit se faire au cours des repas.**
 - **Le pain doit faire partie de l'alimentation des diabétiques, à condition de le répartir entre les différents repas.**
-

I.2. L'activité physique

Une activité physique adaptée aux possibilités de chaque patient est recommandée chez le diabétique de type 2 car elle contribue à une amélioration de la situation

métabolique (insulinosensibilité, niveau glycémique, pression artérielle, profil lipidique, etc.) et pourrait être utile pour le contrôle du poids (grade C).

En raison du caractère transitoire de ces améliorations, il faut que l'activité physique soit régulière. Une première recommandation, applicable à tous, est d'augmenter le niveau d'activité physique dans la vie quotidienne (marche d'un pas soutenu plutôt que déplacements en voiture, escaliers plutôt qu'ascenseurs, etc.) et au cours des loisirs (accord professionnel).

La pratique d'une activité sportive est recommandée dans les cas où elle est applicable. Les sports suivants sont conseillés : randonnée, jogging, cyclisme, natation, golf, ski de fond. Une durée d'exercice de 30 à 60 minutes à raison de 2 ou 3 fois par semaine est souhaitable (grade C). Il convient de dépister au préalable une atteinte rétinienne, une atteinte coronarienne ou une atteinte des pieds.

II. LA STRATEGIE DE LA PRISE EN CHARGE

La prise en charge sera globale, dirigée contre tous les facteurs de risque, pour prévenir les complications micro et macrovasculaires de la maladie.

II.1. Stratégie de prise en charge de l'hyperglycémie

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive qui va généralement nécessiter au fil des années une escalade des traitements.

Le régime et l'activité physique sont indispensables à toutes les étapes de la stratégie thérapeutique.

Les objectifs glycémiques se traduisent en objectifs d'HbA1c. Ils doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du contexte psychosocial. Les critères suivants doivent être pris comme références :

- l'objectif optimal à atteindre est une valeur d'HbA1c $\leq 6,5$ % ;
- lorsque l'HbA1c est $\leq 6,5$ %, il n'y a pas lieu de modifier le traitement (sauf effets secondaires, par exemple un accident hypoglycémique sous sulfamides ou insulinothérapie) ;
- lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée, en fonction de l'appréciation par le clinicien du rapport avantages/inconvénients du changement de traitement envisagé ;
- lorsque l'HbA1c est > 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée (accord professionnel).

Lorsque l'hyperglycémie a une traduction clinique bruyante à type de polyuropolydipsie, d'amaigrissement et/ou qu'elle s'accompagne d'une cétonurie, la mise à l'insuline d'emblée est généralement requise.

II.1.1. Première étape : non pharmacologique

Dans une première étape du traitement, il est recommandé de donner des conseils individualisés pour une diététique et pour une activité physique appropriées, sans médications hypoglycémiantes associées.

Il n'est pas nécessaire de prescrire des hypoglycémiantes oraux si l'HbA1c est $\leq 6,5$ % sous régime seul.

II.1.2. Deuxième étape : monothérapie orale

Dans une deuxième étape du traitement, il est recommandé de prescrire une thérapeutique hypoglycémiante orale en cas d'échec du régime seul, si l'HbA1c sous régime seul est $> 6,5$ % sur deux contrôles successifs effectués à 3-4 mois d'intervalle.

Il est recommandé de prescrire dans un premier temps une monothérapie orale, autrement dit de ne pas associer d'emblée deux classes d'hypoglycémiantes oraux (accord professionnel). La place éventuelle d'une bithérapie initiale, associant deux classes d'hypoglycémiantes oraux chacune prescrite à faibles doses, n'a pas été évaluée.

- En cas de surpoids important avec un IMC ≥ 28 et si la fonction rénale est normale ou peu perturbée (clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft > 60 ml/min), la metformine est généralement recommandée du fait d'un avantage dans cette éventualité pour prévenir les différents événements liés au diabète (grade A).**
- En cas de surpoids modéré (IMC < 28) ou chez les patients à poids normal, le choix de la monothérapie initiale est laissé à l'appréciation du clinicien, à la lumière du rapport avantages/risques des médicaments disponibles, metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou autres insulinosécrétagogues (repaglinide), inhibiteurs des alpha-glucosidases (grade A).**

À l'intérieur de chaque classe thérapeutique, des différences, notamment de pharmacocinétique pour les sulfamides et autres insulinosécrétagogues, peuvent orienter la prescription. Chez le sujet âgé, les sulfamides hypoglycémiantes à demi-vie longue et ceux à forme galénique de type libération prolongée seront évités en raison du risque hypoglycémique. La posologie d'un sulfamide hypoglycémiant doit être lentement progressive (accord professionnel).

II.1.3. Troisième étape : bithérapie orale

Dans une troisième étape du traitement, en cas d'échec primaire ou secondaire de la monothérapie orale initiale, il est recommandé de prescrire une bithérapie orale, autrement dit d'associer entre elles deux classes d'hypoglycémiantes (grade A).

Avant de prescrire une bithérapie orale, il convient d'avoir majoré la posologie de la monothérapie jusqu'à la dose optimale, à savoir la dose maximale de l'AMM, sous réserve de la tolérance (accord professionnel).

Une bithérapie orale est conseillée lorsque l'HbA1c est $> 6,5$ % sur deux contrôles successifs effectués à 3-4 mois d'intervalle sous monothérapie orale à posologie optimale, elle est recommandée lorsque l'HbA1c est > 8 %, sous monothérapie orale à posologie optimale (accord professionnel).

Le remplacement d'une monothérapie insuffisamment efficace par une autre monothérapie, avant de s'orienter vers une bithérapie, est conseillé dans deux circonstances (accord professionnel) :

- le remplacement de la metformine par un sulfamide ou vice versa est utile lorsque des effets secondaires empêchent d'atteindre la dose maximale de l'AMM ;**

- en cas d'échec d'un inhibiteur des alpha-glucosidases, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant ou de la metformine en monothérapie, en remplacement de l'inhibiteur des alpha-glucosidases, avant de s'orienter vers une bithérapie orale.

Le choix de la bithérapie orale, sulfamides/metformine, sulfamides/inhibiteurs des alpha-glucosidases, metformine/inhibiteurs des alpha-glucosidases, est laissé à l'appréciation du clinicien à la lumière des rapports bénéfices/risques des différentes médications. La bithérapie sulfamides/metformine, chaque médication à posologie optimale, représente le traitement oral maximal (accord professionnel).

La place éventuelle d'une trithérapie associant sulfamides, metformine et inhibiteur des alpha-glucosidases n'a pas été évaluée.

II.1.4. Quatrième étape : insulinothérapie

Dans une quatrième étape du traitement, en cas d'échec de la bithérapie orale maximale, la mise à l'insuline est recommandée, sauf cas particuliers. L'indication d'une insulinothérapie est donc recommandée lorsque l'HbA1c est $> 8\%$ sur deux contrôles successifs sous l'association de sulfamides/metformine à posologie optimale, elle est laissée à l'appréciation par le clinicien du rapport bénéfices/inconvénients de l'insulinothérapie lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,6 et 8 % sous la même association. Dans les deux cas, la diététique aura au préalable été réévaluée et un facteur intercurrent de décompensation aura été recherché (accord professionnel).

Des cures transitoires d'insuline dans le but théorique de restaurer l'efficacité du traitement oral ne sont pas recommandées, sauf en cas de facteur transitoire intercurrent de déséquilibre (grade C).

La prescription d'une insuline intermédiaire au coucher peut constituer la première étape de la mise à l'insuline du diabétique de type 2 (grade B).

L'insuline au coucher sera généralement, mais pas nécessairement dans un premier temps, associée à des comprimés dans la journée, à savoir une monothérapie orale. La metformine sera préférée aux sulfamides en cas de surpoids (grade B).

En cas d'échec de l'association hypoglycémiant oraux/insuline au coucher à atteindre ou maintenir les objectifs de l'HbA1c, une insulinothérapie conventionnelle à 2 injections par jour d'insuline intermédiaire sera généralement prescrite. Ce schéma d'insulinothérapie conventionnelle peut aussi être proposé d'emblée (grade B).

En cas d'échec d'une insulinothérapie conventionnelle à 2 injections à atteindre ou maintenir les objectifs d'HbA1c, une insulinothérapie intensive à 3 injections ou plus par jour est recommandée (grade B). Ce schéma d'insulinothérapie intensive peut aussi être proposé d'emblée (accord professionnel). L'emploi d'un analogue rapide de l'insuline avant chaque repas est une modalité efficace d'insulinothérapie intensive (grade B).

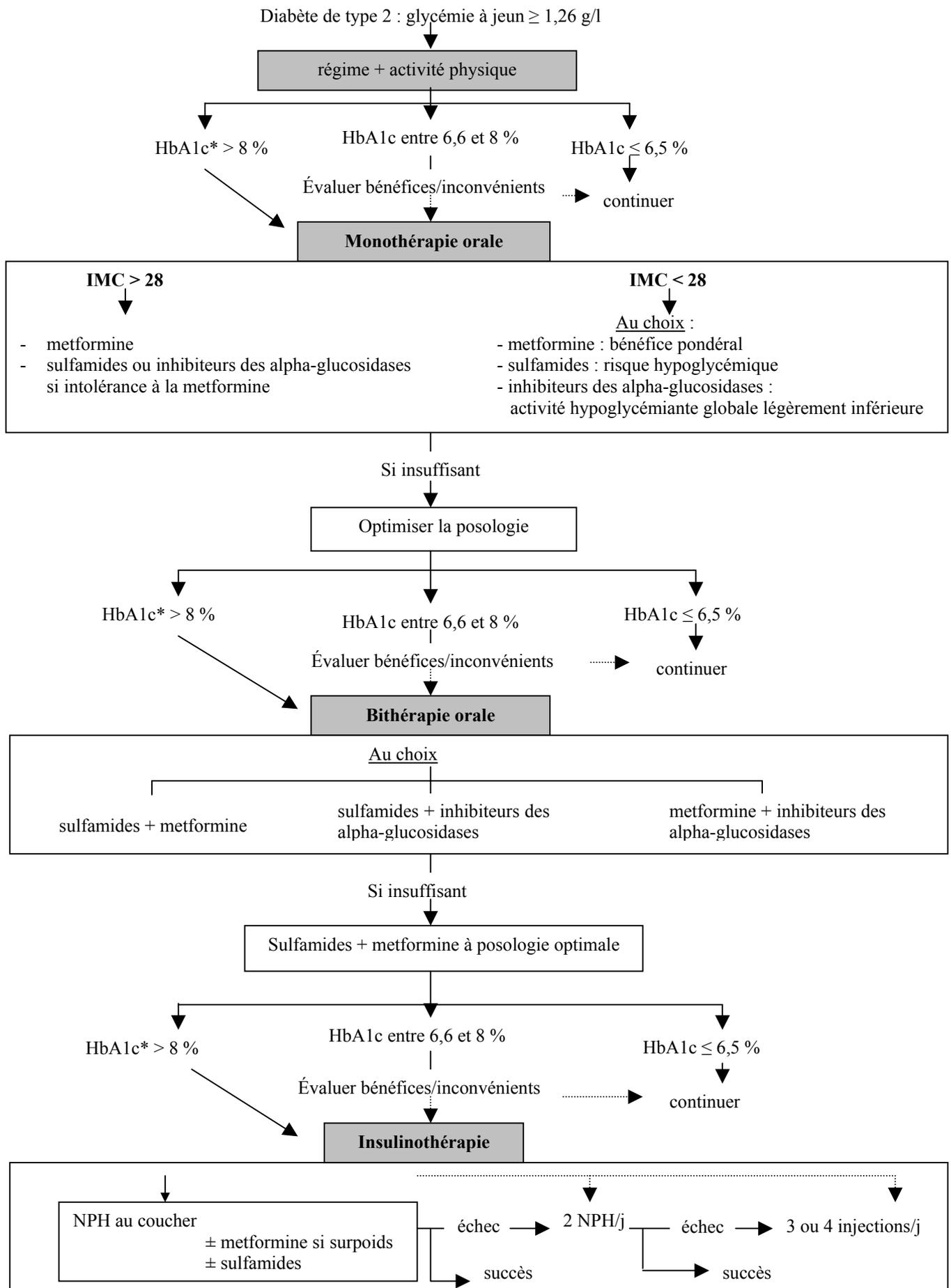
L'association d'hypoglycémiant oraux à une insulinothérapie conventionnelle ou intensive n'est pas recommandée à titre systématique. Il s'agit d'une modalité

thérapeutique utile si les doses d'insuline nécessaires sont importantes ou, par l'usage de la metformine, pour limiter la prise de poids (grade B).

La mise à l'insuline nécessite pour être efficace et sûre une éducation appropriée. L'avis d'un diabétologue est en général recommandé (accord professionnel).

II.1.5. La stratégie globale de prise en charge de l'hyperglycémie est résumée sous la forme d'un arbre décisionnel (*Figure 1*)

L'HbA1c* doit être dosée par une méthode certifiée par les sociétés internationales de standardisation (valeurs normales : 4 à 6 %).



II.2. Stratégie de prise en charge des facteurs de risque associés au diabète sucré

Cette stratégie doit être d'autant plus active que le risque cardio-vasculaire global du patient est élevé (accord professionnel). Le risque cardio-vasculaire global c'est-à-dire de présenter un accident vasculaire par exemple dans les 10 ans, est évaluable à partir des logiciels ou caleulottes *ad hoc*.

II.2.1. Tabac

L'arrêt d'un éventuel tabagisme est impératif chez le diabétique de type 2 (grade C). Les recommandations générales de l'ANAES sur l'arrêt du tabagisme s'appliquent au diabétique fumeur :

- **première étape d'information sur les risques liés au tabagisme ;**
- **deuxième étape d'évaluation de la dépendance envers la nicotine (test de Fagerström) ;**
- **troisième étape d'arrêt du tabagisme suivant des modalités qui dépendent du score de dépendance et de la présence ou non d'un état anxio-dépressif ou d'un alcoolisme associés. L'emploi de substituts nicotiques est recommandé en cas de dépendance modérée ou forte.**

II.2.2. Hypertension artérielle

Les valeurs cibles de la pression artérielle chez le diabétique de type 2 sont définies à 140-80 mmHg. L'instauration d'une thérapeutique antihypertensive et/ou la modification d'une thérapeutique antihypertensive en cours sont recommandées au-dessus de ces valeurs (grade B).

Toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être prescrites au patient diabétique de type 2. Seuls les diurétiques à doses modérées, les bêtabloquants (cardiosélectifs) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été évalués en terme de bénéfices sur la morbi-mortalité (grade A). L'une de ces 3 classes, au choix du clinicien, sera donc privilégiée comme monothérapie de première intention (accord professionnel).

En cas d'échec d'une monothérapie à atteindre ou à maintenir la pression artérielle < 140-80 mmHg, il est recommandé d'associer les antihypertenseurs (grade A). Les antagonistes calciques, les antihypertenseurs centraux, les alphabloquants et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont des agents antihypertenseurs utilisables en bi ou plurithérapies chez le diabétique de type 2 (accord professionnel).

Les effets indésirables des différentes classes d'antihypertenseurs sont les mêmes que chez le non-diabétique. Lors de l'instauration d'un traitement par IEC ou bêtabloquants, la vigilance est conseillée vis-à-vis du risque hypoglycémique des sulfamides hypoglycémiantes ou de l'insulinothérapie (grade C).

La prise en charge hygiéno-diététique du patient diabétique de type 2, dominée par une réduction calorique individualisée, est un élément important du traitement du patient diabétique hypertendu (accord professionnel).

II.2.3. Anomalies lipidiques

Une thérapeutique hypolipémiante est recommandée chez le diabétique de type 2 qui présente des anomalies lipidiques après obtention du meilleur contrôle glycémique possible.

Les modalités (valeurs cibles, choix du médicament, surveillance) de la thérapeutique hypolipémiante choisie se conformeront aux recommandations sur le diagnostic, le suivi et le traitement des dyslipidémies établies par l'ANAES et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé publiées en 2000.

II.2.4. Antiagrégants

L'aspirine à dose modérée (≤ 100 mg/jour) est recommandée en prévention primaire chez le diabétique de type 2 lorsque existent d'autres facteurs de risque vasculaire associés au diabète sucré, en particulier une hypertension artérielle (grade A).

II.3. Généralités. Le sujet âgé

Le traitement pharmacologique du patient diabétique de type 2 devra souvent associer de nombreuses médications pour obtenir les valeurs cibles recommandées pour chacun des facteurs de risque : par exemple deux classes d'hypoglycémisants oraux, deux classes d'antihypertenseurs ou davantage, un hypolipémiant, de l'aspirine... (grade A).

Le traitement du patient diabétique de type 2 âgé sera un compromis à établir au cas par cas entre des valeurs cibles, qui peuvent être relevées en fonction de l'âge et des comorbidités, et l'intérêt de réduire au mieux les polymédications pour limiter les risques d'hypoglycémies et les risques liés à une insuffisance rénale (accord professionnel). Il convient d'éviter les restrictions alimentaires.

III. ÉDUCATION

Une éducation du patient diabétique de type 2 à la prise en charge de sa maladie est recommandée car elle améliore l'observance du traitement non pharmacologique, favorise la réduction pondérale et est associée à un meilleur contrôle glycémique (grade C). L'autosurveillance glycémique est un outil utile pour cette éducation (accord professionnel).

Le projet éducatif devra être personnalisé. Il sera énoncé en termes d'objectifs et devra être conduit en termes de « savoir-faire ». L'entourage du patient doit être associé au projet éducatif (grade C).

L'éducation du diabétique de type 2 devra être régulièrement réévaluée, pour s'assurer de la manière dont le patient intègre progressivement à sa vie quotidienne les objectifs d'éducation (accord professionnel).

Tableau 1. Teneur en lipides en grammes pour 100 g d'aliments (huile, beurre, autres graisses) (extrait de « Répertoire général des aliments », Favier).

Désignation	Lipide	Lipide monoinsaturé	Lipide polyinsaturé	Lipide saturé
Huile mélangée, type Isio (R)	99,9	39,2	44,9	11,5
Huile de tournesol	99,9	22,5	61,4	11,6
Huile de soja	99,9	20,5	60,5	14,1
Huile de pépins de raisin	99,9	15,6	67,7	12,2
Huile de noix	99,9	17,1	69	9,3
Huile de maïs	99,9	26,1	56,7	12,3
Huile de colza	99,9	64,3	25,5	6,2
Huile d'olive vierge	99,9	71	10	14,5
Huile d'arachide	99,9	45,2	30,1	19,8
Graisse d'oie	99,6	57,1	11	27,3
Saindoux	99	41,4	8,9	42,4
Beurre	83	23,5	2	52,6
Margarine tournesol	82,5	32,7	12,7	31

Tableau 2. Teneur en lipides en grammes pour 100 g d'aliments (Viande, volaille, charcuterie) (extrait de « Répertoire général des aliments », Favier).

Désignation	Lipide	Lipide monoinsaturé	Lipide polyinsaturé	Lipide saturé
Lard, cru	70	29,3	6,3	30
Rillettes	41,9	18,1	4,9	16
Saucisson sec	34,7	15,5	4,2	12,9
Saucisse de Strasbourg	27,7	12,7	3,3	10,2
Agneau, épaule, cru	25	9,5	1,2	12
Porc, travers, cru	23,6	10,7	2,2	9,3
Langue, bœuf, cuite	17,9	8,2	0,67	7,7
Agneau, côtelette, cru	16,5	6,3	0,77	8
Porc, échine, cru	15	6,9	1,5	5,6
Jambon sec, sans spécification	15	6,9	1,7	5,6
Bœuf, entrecôte, grillé	11,8	5,6	0,47	5
Bœuf bourguignon	8,2	3,5	0,6	3,4
Pot-au-feu	7,3	3,5	0,38	3,1
Veau, côte, cru	7	2,9	0,8	2,6
Jambon cuit, sans spécification	6,5	3	0,75	2,3
Poulet, viande et peau, rôti	6,2	2,9	1,2	1,8
Bœuf, faux filet, grillé	6	2,7	0,27	2,6
Canard, viande, cru	6	1,6	0,76	2,3
Lapin, viande, cru	5,6	1,1	1,8	2,2
Foie, volaille, cru	5,5	1,3	1,1	1,9
Veau, filet, rôti	5,2	2	0,62	1,8
Porc, filet, rôti maigre, cuit	4,8	2,2	0,58	1,7
Cheval, viande, cru	4,6	1,5	1,1	1,7
Rognon, veau, cru	4,4	0,96	0,87	1,4
Bœuf, rosbif, rôti	4,1	1,9	0,16	1,7
Veau, filet, cru	3	1,1	0,37	0,95
Dinde, viande, crue	2,4	0,6	0,7	0,8

Tableau 3. Teneur en lipides en grammes pour 100 g d'aliments (Laitage et fromage) (extrait de « Répertoire général des aliments », Favier).

Désignation	Lipide	Lipide monoinsaturé	Lipide polyinsaturé	Lipide saturé
Chèvre sec	39,4	10,6	1,4	25,4
Crème de lait épaisse	33,3	9,4	0,82	21,1
Roquefort	32,8	9,1	1,4	20,6
Comté	31,3	8,7	1,1	18,8
Camembert et apparenté	25,8	7,5	0,75	16,2
Fromage frais 40 % MG/MS, nature	8	2,3	0,25	5,1
Yaourt au lait entier, nature	3,5	1	0,1	2,2
Lait entier UHT	3,5	1,1	0,11	2,2
Fromage frais 20 % MG/MS, nature	3,4	0,97	0,11	2,2
Lait demi-écrémé UHT	1,6	0,48	-1	0,95
Yaourt nature	1,1	0,31	-1	0,7

Tableau 4. Teneur en lipides en grammes pour 100 g d'aliments (Divers) (extrait de « Répertoire général des aliments », Favier).

Désignation	Lipide	Lipide monoinsaturé	Lipide polyinsaturé	Lipide saturé
Cacahuète	49	23,5	14	9,2
Chocolat à croquer	30	9,6	0,9	17,8
Quiche lorraine	26,2	10,2	2,2	11,7
Croissant	17,2	5,5	0,75	9,9
Croque-monsieur	16,2	4,9	1,2	8,5
Pomme de terre, frite, non salées	15	-2	-2	-2
Avocat, pulpe, frais	14,2	8,9	1,8	2,9
Œuf, entier, cru	10,5	4,2	1,3	3,1
Hamburger	9,6	4	1,1	3,3
Pizza, tomate et fromage	9,1	3,5	0,74	2,9
Glace	7,5	2,4	0,2	4,4

**Tableau 5. Teneur en lipides en grammes pour 100 g d'aliments (Poissons et crustacés)
(extrait de « Répertoire général des aliments », Favier).**

Désignation	Lipide	Lipide monoinsaturé	Lipide polyinsaturé	Lipide saturé
Maquereau, cuit au four	20,9	8,2	5,2	4,9
Sardine, à l'huile, conserve	13,7	4,7	4,9	2,8
Saumon, cru	10,1	3,6	3,5	1,9
Crabe ou tourteau, cuit à l'eau	5,2	1,3	1,8	0,66
Poisson pané, congelé, cru	2	0,8	0,6	0,3
Huître, crue	1,6	0,31	0,38	0,4
Cabillaud, cru	0,7	0,1	0,3	0,12
Crevette, crue	1,3	0,19	0,5	0,25

Tableau 6. Teneur en glucides exprimée en grammes pour 100 g d'aliments (extrait de « Répertoire général des aliments », Favier).

Désignation	Glucide dispo en g
Sucre blanc	100
Miel	76
Biscotte sans spécification	73,6
Farine blanche	71,5
Biscuit sec	69,2
Confiture, tout type	68
Müesli	64,5
Chocolat à croquer	57,8
Pain, baguette	56
Croissant	55
Pain de seigle et froment	49
Pomme de terre, chips, salées	42,4
Tarte aux fruits	30
Pomme de terre, frite, non salées	30
Hamburger	29
Riz blanc, cuit	26,3
Pizza, tomate et fromage	22,2
Pâtes alimentaires, cuites	22,2
Banane, pulpe, fraîche	21
Crème dessert, appertisée	19,5
Pomme, compote, en conserve	19,1
Quiche lorraine	18,8
Maïs doux, appertisé	18,2
Pomme de terre, cuite à l'eau	18
Haricot blanc, cuit	16,9
Raisin noir, frais	15,5
Figue, fraîche	15,5
Cerise, fraîche	15,3
Yaourt, aromatisé	14,5
Lentille, cuite	12,6
Petit pois, appertisé	12,4
Poire, non pelée, fraîche	12,2
Pomme, non pelée, fraîche	11,7
Ananas, pulpe, frais	11,3
Soda aux fruits	11
Pomme, jus à base de concentré	11
Pêche, pulpe et peau, fraîche	10
Kiwi, pulpe et graines, frais	9,9
Cacahuète, grillée, salée	8,9
Orange, pulpe, fraîche	8,6
Melon, pulpe, frais	8
Betterave rouge, cuite	7,6
Fraise, fraîche	7
Carotte, crue	6,6
Cidre doux	6
Bière export	4,8
Yaourt nature	4,8
Soupe poireau-pomme de terre	4,8
Lait demi-écrémé UHT	4,6
Haricot vert, cuit	3,9
Tomate, crue	3,5
Courgette, cuite	2,5
Chou-fleur, cuit	1,8

ARGUMENTAIRE

PREAMBULE

Le thème s'intitule « **Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications** ».

Les domaines suivants n'ont pas été abordés :

- l'intolérance au glucose ;
- la grossesse chez la diabétique et les mesures thérapeutiques à proposer à une femme diabétique souhaitant un enfant ;
- le diabète gestationnel ;
- la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause chez la femme diabétique.

Les objectifs du traitement ont fait l'objet des recommandations ANAES « Le suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications » publiées en 1999 (1) (*Annexe 1*). La prise en charge du patient diabétique de type 2 doit être globale, inscrite dans la durée, avec l'objectif de prévenir les complications micro et macrovasculaires de la maladie et d'assurer une bonne qualité de vie.

Le groupe de travail a analysé les cinq aspects complémentaires suivants de la prise en charge du patient diabétique de type 2 :

- 1°) La diététique.
- 2°) L'activité physique.
- 3°) La stratégie globale des traitements de l'hyperglycémie.
- 4°) La prise en charge non pharmacologique des autres facteurs de risque vasculaire : arrêt du tabagisme.
- 5°) La place de l'éducation dans la prise en charge.

Les moyens de la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie : les antidiabétiques oraux et l'insulinothérapie sont envisagés en *annexe 2*.

Pour analyser ces cinq problématiques et formuler ses recommandations, le groupe de travail s'est appuyé essentiellement sur les recommandations de :

- L'*American Diabete Association* (ADA) (2).
- La *Veteran Health administration* (VHA) (3).
- L'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) (4).
- L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) qui a publié en février 1999 des recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (5).
- Pour la prise en charge des anomalies lipidiques du patient diabétique de type 2, le groupe de travail a pris acte, en insistant sur l'importance de cet aspect de la prise en charge, que des recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des

produits de santé (AFSSAPS) (6) spécifiques aux dyslipidémies étaient en cours de rédaction et qu'il conviendra de s'y reporter.

I. L'ALIMENTATION

Toutes les recommandations existantes insistent pour dire qu'une diététique appropriée est la clef de voûte de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Les recommandations nutritionnelles chez un sujet diabétique ne diffèrent pas sensiblement ni en quantité ni en qualité de celles désirables pour un sujet non diabétique, de même sexe, d'âge, de poids et d'activité physique comparables, désireux de rester en bonne santé (4). Les différences résident dans la régularité des prises glucidiques d'un jour à l'autre et dans leur répartition au cours de la journée, variables selon les traitements administrés et les résultats glycémiques observés.

L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group) (7) et la *Belfast Study* (8) ont cependant démontré les limites du régime seul pour obtenir un bon contrôle glycémique dans le diabète de type 2. La mauvaise observance des conseils diététiques peut, en partie du moins, expliquer les fréquents échecs du régime seul. De la même façon qu'un patient risque de manquer d'observance à l'égard d'un traitement médicamenteux, des consignes diététiques trop rigoureuses ou mal comprises aboutissent souvent à la mise en échec du contrat médecin/patient vis-à-vis de la diététique. Il est donc important, une fois précisées les modalités théoriques des mesures diététiques, de réévaluer les méthodes pédagogiques, les circonstances de l'échec et de simplifier le message délivré au patient.

La mise en place d'un régime doit par ailleurs intégrer les différentes dimensions socio-culturelles de l'alimentation qui peuvent moduler l'adhésion au régime (9), tout en répondant aux quatre objectifs suivants définis dans les recommandations de l'ALFEDIAM (4) :

- assurer un apport nutritionnel équilibré adapté à chaque cas ;
- éviter ou minimiser les fluctuations glycémiques ;
- participer au contrôle des facteurs de risque vasculaire, notamment les anomalies lipidiques et l'hypertension artérielle (HTA) ;
- aider à réduire l'évolution des complications micro et macrovasculaires.

Il est d'autre part essentiel de prendre en compte la qualité de vie des patients telle qu'ils la rapportent sur leur propre expérience. Cette dimension du bien-être des patients dans leur vie quotidienne doit s'ajouter dans la réflexion du médecin, pour la définition des objectifs du régime, à la prise en charge sur une base théorique des paramètres cliniques et biochimiques classiques.

I.1. Apports énergétiques : la réduction calorique

En règle générale, l'apport calorique d'un sujet diabétique de poids normal ne doit pas être modifié.

La restriction calorique doit en revanche être envisagée en présence d'une surcharge pondérale et ce d'autant plus qu'elle est androïde et compliquée sur le plan métabolique ou vasculaire. Dans l'étude de l'UKPDS, 50 % des diabétiques de type 2 avaient une surcharge pondérale et 4 % étaient obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). 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 sujets diabétiques pléthoriques (10). Cette amélioration est la conséquence de 2 effets : une diminution de la production hépatique du glucose (11) et une augmentation de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (12).

Ainsi, compte tenu de la fréquence de la surcharge pondérale dans le diabète de type 2 et de l'efficacité de la perte de poids on peut affirmer que la réduction calorique devant un diabétique de type 2 en surpoids est la situation générale, ce sont les diabétiques de type 2 à poids normal qui représentent une situation particulière.

Recommandation

Le patient diabétique de type 2 en surcharge pondérale représente le cas général. Il relève d'une réduction calorique. Le patient diabétique de type 2 à poids normal ne relève pas d'une réduction des apports énergétiques globaux.

I.1.1. Définition de la surcharge pondérale du diabétique de type 2

Le groupe de travail reprend à son compte les définitions du surpoids et de l'obésité de l'adulte proposées par les « Recommandations de la Société de nutrition et de diététique de langue française (SNDLF), de l'ALFEDIAM, de l'Association française d'étude et de recherche sur l'obésité (AFERO), validées par l'ANAES, pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité » (13). Ces définitions sont celles de l'*International Obesity Task Force* (14) et sont présentées dans le *tableau 2* :

Tableau 2. Définitions de l'obésité et du surpoids chez l'adulte selon l'*International Obesity Task Force* (14).

Classification	IMC*	
Maigreur	< 18,5	
Normal	18,5 – 24,9	
Surpoids	25,0 – 29,9	
Obésité	≥ 30,0	
Classe I	30,0 – 34,9	Obésité modérée ou commune
Classe II	35,0 – 39,9	Obésité sévère
Classe III	≥ 40,0	Obésité massive ou morbide

* IMC : indice de masse corporelle.

Les experts de l'*International Obesity Task Force* (IOTF) considèrent que cette définition s'applique chez la femme comme chez l'homme.

Chez le diabétique de type 2, le surpoids (IMC : 25 – 29,9) est considéré par le groupe de travail comme un problème médical relevant, au même titre que l'obésité (IMC ≥ 30), d'une réduction calorique appropriée, *a fortiori* si le diabète sucré est mal contrôlé et/ou s'il s'accompagne d'une HTA ou d'anomalies lipidiques.

Les risques liés à l'obésité dépendent non seulement de l'importance du tissu adipeux mais aussi de sa répartition, en particulier abdominale, périviscérale (13). Une accumulation de graisse à la partie supérieure du corps (exprimée par l'augmentation du rapport taille/hanche ou taille/cuisse) est considérée comme un facteur de risque métabolique et cardio-vasculaire indépendant de la corpulence. Le compartiment graisseux critique dans l'apparition de ce

risque est la graisse viscérale abdominale. Il est actuellement reconnu que le tour de taille est mieux corrélé à la graisse abdominale viscérale que le rapport taille/hanche. Sa mesure doit être correcte, effectuée au moyen d'un mètre de couturière gradué de mm en mm et posé à mi-distance entre la dernière côte et la crête iliaque, et non à la hauteur de l'ombilic ou à l'endroit où le périmètre est maximum (15). Le tour de taille reflète la quantité de graisse viscérale. Dans une étude (16) menée sur 151 patients non diabétiques, une corrélation significative était observée entre le tour de taille et le tissu adipeux viscéral évalué par scanner ($r = 0,77$ chez l'homme ; $r = 0,87$ chez la femme ; $p < 0,0001$). Chez la femme le tour de taille était mieux corrélé que le rapport taille/hanche aux constantes métaboliques : triglycérides plasmatiques, HDL-cholestérol, glycémie à jeun et après charge en glucose, même si dans les deux cas, l'association était significative : $p < 0,01$. Une étude (17) de 32 femmes non diabétiques confirmait sur 7 ans cette corrélation ($p < 0,01$). Lors d'une étude transversale (18), le risque relatif ajusté pour l'âge et le mode de vie d'avoir au moins un facteur de risque cardio-vasculaire pour ceux dont le tour de taille excédait 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme était respectivement de 4,6 [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 3,5 – 6] et de 2,6 (IC à 95 % : 2 - 3,2). Néanmoins, il n'y a pas d'étude prospective longitudinale qui fasse du tour de taille un facteur indépendant validé de risque cardio-vasculaire.

Recommandations

L'estimation clinique de la masse grasse repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) : rapport du poids (kg) sur le carré de la taille (m). Chez le diabétique de type 2, une réduction calorique est indiquée, non seulement en cas d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) mais aussi en cas de surpoids, autrement dit si l'IMC est > 25 kg/m². L'obésité abdominale est associée à différents facteurs de risque métaboliques et vasculaires, dont le diabète de type 2. La mesure du tour de taille constitue un appoint utile au calcul de l'IMC. Chez le sujet âgé, il n'existe pas de définition consensuelle ou validée de l'obésité (accord professionnel).

I.1.2. Bénéfices de la perte de poids, indications de la réduction calorique et objectifs pondéraux

— *Perte de poids et mortalité*

Classiquement, la relation entre la mortalité et l'IMC suit une courbe en forme de J ou U. On observe une relation positive entre l'IMC et la mortalité à partir d'un IMC > 20 kg/m² avec augmentation nette pour des IMC supérieurs à 30 kg/m². L'obésité est un facteur associé de façon indépendante à une mortalité précoce, et la relation entre IMC et mortalité est largement influencée par les effets du diabète (19) (20).

Cependant, les bénéfices de la perte de poids chez le sujet obèse dans la population générale ne sont documentés qu'avec un niveau de preuve faible (recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité) (13). Williamson a colligé 6 études (21) (22) (23) (24) (20) (19) épidémiologiques chez le diabétique de type 2 qui étudiaient la relation entre perte de poids et mortalité. Une étude n'observait aucune relation, 2 études présentaient des résultats mitigés, 3 études observaient une association entre perte de poids et réduction de la mortalité (25). Ainsi, chaque kilo perdu chez le diabétique obèse serait associé à une augmentation de l'espérance de vie de 3 à 4 mois (23).

— *Perte de poids et contrôle du diabète*

Chez le diabétique de type 2, une perte de poids même modérée permet d'améliorer le contrôle métabolique. Quatre-vingt-treize diabétiques de type 2 obèses ont été soumis à un régime de 400 kcal/j ou de 1 000 kcal/j pendant 15 semaines. La glycémie à jeun était significativement diminuée dans le groupe à 400 calories : 7,6 *versus* 10,1 mmol/l, $p = 0,03$ grâce à une perte de poids de 11 % (26). Cette amélioration était la conséquence d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline mais surtout d'une normalisation de la production hépatique de glucose (27). Lors de régimes sévèrement hypocaloriques comme ceux utilisés dans cette étude, l'amélioration glycémique observée à court terme résultait pour une part de la réduction calorique elle-même et non de la perte de poids. Chez 35 diabétiques de type 2 soumis à une restriction calorique modérée à 1 600 kcal/j pendant 12 semaines, la perte de poids a été de $6,6 \pm 0,9$ kg ; la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'insulinémie, la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) ont baissé respectivement de -14 %, -14 %, -27 %, -7 % et -10 % et ces améliorations semblaient indépendantes de la composition en lipides ou en glucides, restant strictement dépendantes de la restriction calorique et de la perte pondérale (28).

— *Perte de poids et morbidité*

Les effets d'une perte de poids modérée ont été étudiés chez des sujets soumis au régime : une perte de poids de 10 % entraîne une amélioration de la situation métabolique, tensionnelle, respiratoire et endocrinienne fonctionnelle (29) (30) (31) (32) (33) (34). Les bénéfices d'une perte de poids de 10 kg sont, d'après le rapport des experts écossais (35) (36) (37) :

- une diminution de 10 mmHg de la systolique et de 20 mmHg de la diastolique ;
- une réduction de l'hyperglycémie à jeun de 50 % ;
- une diminution de la cholestérolémie totale de 10 %, du LDL-cholestérol de 15 %, des triglycérides de 30 %, une augmentation du HDL-cholestérol de 8 %.

Les effets d'une perte de poids importante ont été étudiés, après gastroplastie, chez des sujets présentant une obésité massive. Une perte de 10 % du poids corporel favorisait un meilleur contrôle glycémique, réduisait les chiffres de tension artérielle et les taux de triglycérides plasmatiques. Après une perte de 20 à 30 kg, 43 % des sujets antérieurement hypertendus et 69 % de ceux qui étaient diabétiques ont pu arrêter toute thérapeutique.

Au vu de cet argumentaire, le groupe de travail considère que les recommandations françaises pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité (13) s'appliquent telles quelles au diabétique de type 2 en ce qui concerne les objectifs et les modalités de la réduction calorique.

Ces recommandations, auxquelles le lecteur peut se référer, ne seront pas reprises ici en détail mais seulement les points jugés essentiels par le groupe de travail.

Recommandations

Les modalités de la réduction calorique indiquée chez le patient diabétique de type 2 ayant une surcharge pondérale (IMC > 25) sont les mêmes que chez l'obèse non diabétique (accord professionnel).

- **Les objectifs pondéraux doivent :**
 - être réalistes et individualisés,

- **s'inscrire dans la durée : après la perte de poids initiale, obtenue au bout d'environ 6 mois, l'objectif est son maintien à long terme.**

- **En pratique :**

- **dans la majorité des cas, une perte de poids de 5 à 15 % par rapport au poids maximal constitue un objectif réaliste, entraînant des bénéfices pour la santé,**
- **une perte de poids de 20 % et plus peut être envisagée si les moyens nécessaires pour y parvenir ne mettent pas en cause l'équilibre nutritionnel, somatique, psychologique et social de l'individu,**
- **dans certains cas, éviter l'aggravation de l'obésité est le seul objectif raisonnable.**

I.1.3. Modalités thérapeutiques concrètes de la réduction calorique chez le diabétique de type 2 avec surcharge pondérale

L'évaluation des apports et des besoins énergétiques est la première étape de toute prise en charge diététique. Cette évaluation est souvent difficile car l'enquête alimentaire, en particulier chez l'obèse, sous-estime habituellement les apports alimentaires.

À partir de l'évaluation des apports et des besoins énergétiques, plusieurs stratégies diététiques ont été, ou sont avancées : régimes traditionnels, régimes à très basse teneur calorique, régimes sévèrement restrictifs en glucides ou en lipides.

Y a-t-il un intérêt à la prescription de régimes à très basses calories ?

Les régimes à très basses calories, c'est-à-dire comportant un apport calorique quotidien n'excédant pas 800 kcal/j, ont leurs partisans et leurs détracteurs.

Les partisans soulignent qu'une perte de poids (perte de 4 kg sur quelques jours) permet une réduction de la glycémie à jeun qui passe de 3 à 1,6 g/l (27). Dix patientes obèses diabétiques de type 2 ont été soumises à une diète hypocalorique et aglucidique (600 kcal/j) pendant 7 jours. L'IMC et la glycémie moyenne ont diminué significativement, respectivement $29,3 \pm 4,3$ versus $30,9 \pm 4,7$ kg/m² ; $p < 0,01$ et $8,6 \pm 1,8$ versus $13,5 \pm 2,2$ mM ; $p < 0,01$ par rapport au début de l'étude. Un mois après le retour au régime initial, la glycémie moyenne quotidienne restait améliorée ($p < 0,05$) même si elle était plus élevée qu'au 7^e jour : $10,9 \pm 1,9$ versus $8,6 \pm 1,8$ mM, $p < 0,01$ tandis que l'IMC restait stable (38). Dans une étude (39) 4 026 patients obèses ont été soumis à un régime à très basses calories. 8 % d'entre eux étaient diabétiques. La totalité des diabétiques sous antidiabétiques oraux et 87 % de ceux sous insuline ont pu arrêter le traitement.

À l'inverse, les détracteurs s'appuient sur l'absence de différence de perte pondérale à moyen/long terme si on la compare à celle observée lors d'un régime moins strict, et sur le manque de bénéfice à long terme. L'étude de 93 diabétiques de type 2 soumis de façon randomisée pendant 50 semaines (40), soit à un apport de 1 000-1 200 kcal/j, soit à 400-500 kcal/j par périodes de 12 semaines en alternance avec le régime précédent constatait lors d'un suivi de 2 ans que la perte de poids, de $14,2 \pm 10,3$ kg dans le 2^e groupe versus $10,5 \pm 11,6$ kg dans le 1^{er} groupe n'était pas significativement différente : $p = 0,057$. Il en va de même pour l'IMC ($p = 0,059$). La perte de poids ne se maintenait pas puisqu'on assistait à une reprise significative de poids, respectivement de 2,1 et 3,0 kg ; $p < 0,001$ durant les mois 6 à 12, dès 6 mois pour le régime hypocalorique et à 9 mois pour le régime à très

basses calories. Les auteurs expliquaient ce fait par un épuisement des acteurs qui n'assistaient plus aux réunions en fin de programme. Par ailleurs, l'étude (39) de 4 026 patients obèses soumis à un régime à très basses calories constatait que 25 % des patients ont été incapables d'adhérer à ce type de régime, échappant à celui-ci en 3 semaines. Ces régimes à très basses calories étaient de plus potentiellement dangereux, pourvoyeurs d'effets indésirables comme dénutrition, perte de masse osseuse, rebond pondéral (37).

Les recommandations françaises pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité (13) classent les régimes alimentaires en trois catégories.

a) Les régimes peu restrictifs et personnalisés :

- leur niveau est fixé à 2/3 de la dépense énergétique ce qui revient à des prescriptions de régime entre 1 200 et 2 200 kcal/j, pas moins, parfois plus ;
- sont établis en tenant compte de la dépense énergétique de l'individu, d'éventuels troubles du comportement alimentaire, de sa tolérance à la restriction, et doivent être compatibles avec la convivialité et la diversité alimentaire ;
- favorisent l'observance au long cours.

b) Les régimes à bas niveau calorique (800 à 1 200 kcal/j) :

- se situent à des niveaux d'apport inférieurs aux besoins de repos ;
- correspondent à une diminution considérable des apports (diminution de 50 à 80 % par rapport à la dépense énergétique) ;
- ne sont pas compatibles durablement avec une activité physique normale.

c) Les régimes à très basses valeurs caloriques (moins de 800 kcal/j) qualifiés de « diète protidique » : ils apportent moins de 800 kcal. Les arguments pour, ou plutôt contre, leur prescription chez le diabétique de type 2 ont été envisagés plus haut.

La prise en charge de l'obésité massive ou morbide, c'est-à-dire des patients dont l'IMC est $> 40 \text{ kg/m}^2$ n'est pas du ressort de ces recommandations. Nous n'aborderons donc pas le problème très spécifique des indications de la chirurgie gastro-intestinale du diabétique obèse, mais le lecteur peut se référer aux articles de Karlsson et Luyckx (41) (42).

Y a-t-il une place pour les traitements pharmacologiques de l'obésité ?

De nombreux traitements pharmacologiques de l'obésité étaient sur le marché mais des mesures de pharmacovigilance ont progressivement réduit leur champ d'application. Depuis 1998, date de la commercialisation d'un inhibiteur des lipases intestinales, l'Orlistat, une étude (43) a concerné le diabétique et a démontré une perte pondérale significativement plus importante accompagnée d'une amélioration du contrôle glycémique. Dans cette étude randomisée multicentrique contrôlée *versus* placebo, parmi les 391 diabétiques de type 2 obèses (IMC de 28 à 40 kg/m^2) soumis à un régime hypocalorique modéré pendant 5 semaines, 322 ont été traités soit par 120 mg d'Orlistat en 3 prises, soit par placebo pendant 52 semaines. La perte de poids (exprimée en % du poids initial) était significativement plus importante dans le groupe Orlistat : $6,2 \pm 0,45 \%$ *versus* $4,3 \pm 0,49 \%$, $p < 0,001$. Quarante-neuf pour cent des patients traités par Orlistat (*versus* 23 % dans le groupe placebo) ont perdu plus de 5 % du poids initial ($p < 0,001$). L'HbA1c et la glycémie à jeun ont été significativement améliorées ($p < 0,001$), et la dose de sulfamides hypoglycémiantes significativement réduite ($p < 0,01$). Les paramètres lipidiques : cholestérolémie, LDL-cholestérol ont été améliorés ($p < 0,001$) ainsi que les triglycérides plasmatiques ($p < 0,05$). Cette étude n'avait cependant pas la prétention d'évaluer l'impact du traitement sur la

morbi-mortalité et la sécurité comme l'observance à long terme restent à évaluer. Les résultats sont donnés pour les 254 patients qui ont terminé l'étude.

Recommandations

La prescription diététique visant à réduire les apports caloriques doit tenir compte des habitudes alimentaires individuelles. Des régimes modérément restrictifs entraînent de meilleurs résultats à long terme et induisent moins d'effets secondaires que les restrictions alimentaires sévères (grade C). Ils permettent de maintenir une diversité alimentaire et une certaine convivialité.

En pratique, cette approche diététique revient à :

- **supprimer les erreurs manifestes qui portent généralement sur les graisses (charcuterie, fromage), les sodas sucrés et les boissons alcoolisées ;**
- **conseiller une réduction d'environ 15 à 30 % des apports par rapport à ceux évalués par l'enquête alimentaire ;**
- **ou, ce qui revient souvent au même, conseiller des apports correspondant aux 2/3 de la dépense énergétique quotidienne, calculée en tenant compte de l'âge, du sexe, du poids et du niveau habituel d'activité physique.**

Les régimes à basses et très basses valeurs caloriques ne doivent pas faire partie des prescriptions courantes (grade C).

Un traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être envisagé qu'en cas d'échec des conseils diététiques. La poursuite de ce traitement au-delà de 3 mois ne doit être envisagée que chez les patients répondeurs.

I.2. La répartition des macronutriments

Les mesures diététiques du diabète de type 2 ne se résument pas à la simple prescription d'un régime hypocalorique. 20 à 30 % des sujets diabétiques de type 2 ne sont pas en surcharge pondérale. 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 second 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 manœuvre du prescripteur, en apparence relativement large, est cependant soumise à un certain nombre de contraintes métaboliques et gustatives, sinon gastronomiques.

I.2.1. Les apports protéiques

Un apport protéique est requis pour assurer une croissance normale, et le maintien du pool protéique de l'organisme. Chez le diabétique, nous ne disposons que de peu d'arguments scientifiques pour recommander quel est l'apport protéique idéal. Dans la population générale, nous manquons de preuves pour étayer l'hypothèse selon laquelle moduler l'apport protéique offre un avantage. Il n'y a pas dans la littérature d'argument pour suggérer que les diabétiques aient des besoins différents de ceux de la population générale (44). Un apport protéique quotidien de 0,8 à 1 g par kilo de poids corporel idéal par jour ou 15 % environ de la ration calorique quotidienne est généralement recommandé, ce qui constitue une limitation en regard des apports habituels dans les pays développés puisque dans les pays industrialisés la consommation de protéines est supérieure à 20 % (4) (45). Ainsi, après 3

ans de suivi, les 132 patients inclus dans l'étude UKPDS (46) avaient un apport protéique estimé à 21 % de l'apport calorique quotidien, soit des apports plus élevés que les apports généralement conseillés et loin des recommandations effectuées 3 ans plus tôt. En réalité, nous ne disposons pas d'études qui témoignent de la nécessité de limiter l'apport protéique dans la population générale et *a fortiori* chez le diabétique non compliqué.

En conclusion, le groupe de travail estime que l'apport protéique habituellement recommandé compris entre 0,8 et 1g/ kg/jour est celui en dessous duquel peut être observée une dénutrition protéique et qu'il convient donc de conforter cette recommandation habituelle. Le groupe de travail estime aussi qu'il n'existe pas d'argument validé pour réduire à ce niveau l'apport protéique si il dépasse ces recommandations, ce qui est habituellement le cas dans les pays développés (apport protéique moyen estimé à 1,5-1,7g/ kg/jour).

La question de la conduite à tenir en matière d'apport protéique en cas de néphropathie chez le diabétique n'est pas du ressort de ces recommandations.

Recommandation

Il n'existe pas d'argument pour modifier les apports protéiques chez le diabétique de type 2 non compliqué.

I.2.2. La balance entre apports glucidiques et lipidiques et l'apport des différentes variétés d'acides gras alimentaires

Si l'apport protéique représente 10 à 20 % de l'apport calorique total, 80 à 90 % des calories restantes doivent se répartir entre les apports glucidiques et lipidiques. Dans la population générale aux États-Unis, l'apport glucidique est estimé compris entre 43 et 47 % des apports caloriques et l'apport lipidique entre 36 à 37 % (45). L'apport quotidien en cholestérol est estimé à 185 mg par 1 000 kcalories (45).

Pour des raisons métaboliques, c'est-à-dire pour couvrir les besoins énergétiques du système nerveux et des tissus glucodépendants, il est nécessaire de fournir un minimum de 140 g de glucides par jour (4). Si, par ailleurs, on veut éviter de trop stimuler la néoglucogenèse 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. En revanche, 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 patients 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. Ce type d'approche est recommandé aux États-Unis pour la population générale (45). Ce régime entraîne une augmentation de la masse maigre au détriment de la masse grasse (47).

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 seconde consiste à réduire les calories lipidiques à 30 % des calories totales. 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 sujets 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. Un enrichissement excessif du régime en glucides pouvait avoir des effets délétères. Ainsi, un régime riche en glucides (60 % *versus* 20-25 % de lipides) pouvait entraîner une élévation des triglycérides, une baisse du HDL-cholestérol tandis que le LDL-cholestérol était peu modifié, une majoration de la glycémie postprandiale et de l'insulinémie (48) (49) (50).

Il est donc sans doute souhaitable de ne pas s'orienter chez le diabétique vers des régimes excessivement riches en sucres et pauvres en graisses. L'enrichissement relatif en lipides lié à des régimes plus raisonnables en matière d'apport glucidique peut d'autre part se faire par l'augmentation de la proportion des acides gras monoinsaturés au détriment des acides gras saturés.

Une étude (51) non randomisée en groupes parallèles menée chez 17 diabétiques de type 2 obèses a comparé 2 régimes hypocaloriques qui différaient par leur composition lipidique. Le premier était riche en acides gras monoinsaturés (70 % de l'apport calorique total, 10 % de glucides ; n = 9), le second était riche en glucides (70 % de glucides, 10 % de lipides ; n = 8). La perte de poids était similaire dans les deux groupes (7 à 8 kilos). La baisse des taux des triglycérides plasmatiques, du cholestérol total et de l'apolipoprotéine B constatée dans les deux groupes était significativement plus prononcée dans le groupe soumis au régime enrichi en acides gras monoinsaturés ($p < 0,05$) tandis que la diminution du HDL-cholestérol était moins prononcée ($p < 0,05$) (52).

Une méta-analyse (53) a colligé les résultats de dix essais randomisés croisés incluant un total de 133 diabétiques de type 2. Dans ces essais, les effets d'un régime riche en acides gras monoinsaturés (protéide 14 à 20 %, glucide 35 à 40 %, lipide 37 à 50 % dont 25 à 33 % d'acides gras monoinsaturés) étaient comparés à ceux d'un régime riche en glucide (protéide 15 à 20 %, glucide 49 à 60 %, lipide 20 à 32 % dont 7 à 13 % d'acides gras monoinsaturés) sur le profil lipidique et le contrôle glycémique. Une diminution de 19 % (32 mg/dl) des triglycérides, de 3 % du cholestérol total (6 mg/dl), de 0,23 mmol/l de la glycémie à jeun et une augmentation de 4 % (0,05 mmol/l) du HDL-cholestérol ont été observées sous régime riche en acides gras monoinsaturés. Le poids est resté inchangé quel que soit le régime mais les apports énergétiques étaient contrôlés. Dans cette méta-analyse, le degré de signification statistique des résultats n'était pas précisé. Un effet sur la pression artérielle est également suggéré dans une étude croisée randomisée. Quinze diabétiques de type 2 ont été soumis à deux types de régime pendant 3 semaines, l'un enrichi en acides gras monoinsaturés, l'autre hyperglucidique. Une baisse de la PAS diurne a été observée sous régime riche en acides gras monoinsaturés : 131 ± 3 *versus* 137 ± 3 mmHg ; $p < 0,04$ 1^{er} *versus* 2^e régime.

Chez le diabétique, les phénomènes de peroxydation sont augmentés et les particules de LDL sont facilement oxydées ce qui leur confère un pouvoir athérogène. L'apport d'acides gras monoinsaturés, peu oxydables par les radicaux libres, pourrait moduler la peroxydation des lipides : c'est ce que suggère l'étude de 9 diabétiques de type 2 soumis à un régime enrichi en monoinsaturés et comparés à un groupe contrôle, chez qui la peroxydation *in vitro* a été analysée (54).

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, on peut proposer une seconde attitude qui consiste à réduire les calories glucidiques à 40 % et à porter le pourcentage des graisses monoinsaturées (dont le principal représentant est l'huile d'olive) 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, la concentration plasmatique des triglycérides, la concentration plasmatique du HDL-cholestérol et l'activité physique.

Dans les recommandations de l'*American Diabetes Association* (ADA) (45), quatre situations sont décrites : en l'absence de surpoids et avec un bilan lipidique normal, les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30 % de l'apport calorique total, avec moins de 10 % d'acides gras saturés et un apport d'acides gras monoinsaturés compris entre 10 et 15 % de la ration calorique quotidienne. En cas d'élévation du LDL-cholestérol, l'apport en graisses saturées doit être réduit à 7 % et l'apport en cholestérol doit être inférieur à 200 mg/jour. En cas de surpoids, la perte pondérale est l'objectif prioritaire et une baisse des apports lipidiques doit être obtenue. En cas d'hypertriglycéridémie et/ou HDL diminué, l'apport en acides monoinsaturés est augmenté au détriment des apports glucidiques, sous contrôle de l'évolution pondérale.

Cette difficile question des apports lipidiques optimaux se complique encore par la discussion portant sur les acides gras polyinsaturés, en particulier les huiles de poisson. Dans les années 60, des chercheurs danois suggéraient un lien entre la consommation de poisson et le faible taux de maladies cardio-vasculaires et de diabète observés chez les Esquimaux. Un rôle bénéfique des acides gras de poisson riche en acides gras polyinsaturés de la série n-3 (Acides EicosaPentaénoïque EPA ; C20 ; 5 n-3 ; et DocosaHexaénoïque DHA ; C22 ; 6 N-3) était alors suggéré. Une relation inverse entre maladies cardio-vasculaires, intolérance au glucose d'une part, et consommation de poisson a d'autre part été rapportée (55). Les résultats sont différents lorsqu'il s'agit de supplémenter en huiles de poisson.

Une étude en *cross over* (56) chez 23 diabétiques de type 2 soumis de façon randomisée et en double aveugle, soit à un apport en huiles de poisson, soit à de l'huile d'olive, conclut à une exacerbation de la peroxydation lipidique dans le 1^{er} groupe objectivé par une augmentation de la concentration en acides thiobarbituriques et dérivés, témoins de la peroxydation ($p < 0,001$) et à une baisse de la vitamine E ($p < 0,01$) par rapport au 2^e groupe, tandis que la baisse des triglycérides plasmatiques était non significative ($p = 0,07$).

Une méta-analyse (57) sur la supplémentation en huiles de poisson comprenant 26 études a observé que la concentration des triglycérides plasmatiques baissait de presque 30 % (-0,60 mmol/l ; IC à 95 % : -0,84 à -0,33 ; $p < 0,01$). Le LDL-cholestérol augmentait significativement (0,18 mmol/l ; IC à 95 % : 0,04-0,32, $p < 0,01$), la glycémie à jeun avait tendance à augmenter chez les diabétiques de type 2 avec ce type d'apport (0,43 mmol/l, IC à 95 % : 0,00-0,87, $p = 0,06$). L'HbA1c n'était pas significativement modifiée.

Recommandations

Les glucides doivent constituer une part importante de l'alimentation des sujets diabétiques, ce qui va à l'encontre des idées reçues. Les glucides doivent représenter environ la moitié de la ration calorique quotidienne, soit un apport minimal de l'ordre de 180 g/jour (accord professionnel).

La répartition recommandée entre les apports respectifs des glucides et des lipides alimentaires doit tenir compte du profil clinique et métabolique mais aussi des habitudes alimentaires du patient. Elle doit donc être individualisée et se situe entre les deux positions extrêmes suivantes (grade C) :

- **lorsque le sujet présente une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie et un HDL-cholestérol bas : régime moins riche en glucides (40 % des calories totales), comportant donc plus de lipides mais régime enrichi en acides gras monoinsaturés (25 % des calories totales) avec un rapport monoinsaturés / polyinsaturés / saturés égal à 2,5/1/1 ;**
- **lorsque le sujet est à poids normal ou présente une obésité gynoïde et que le bilan lipidique est normal : régime riche en glucides (55 % des calories totales), pauvre en lipides (30 %) et non focalisé sur les graisses monoinsaturées (10 %) avec un rapport acides gras monoinsaturés / polyinsaturés / saturés égal à 1/1/1.**

Il n'est pas démontré qu'un apport supplémentaire en acides gras polyinsaturés n-3 (huiles de poisson) ait un intérêt chez le diabétique de type 2 (grade B).

I.2.3. Les apports glucidiques : aspects qualitatifs

Les glucides doivent représenter, chez le diabétique de type 2, de 40 à 55 % de la ration calorique globale. Cet apport doit se faire essentiellement sous forme d'aliments amylicés (pain, pâtes, riz, féculents) et dans une moindre mesure de fruits et de lait. À apport glucidique alimentaire égal, les nutriments n'ont pas tous le même pouvoir hyperglycémiant. Pour estimer la réponse glycémique à l'ingestion d'aliment glucidique, Jenkins et al. (58) ont défini un index glycémique de la façon suivante :

$$\text{Index glycémique (\%)} = \frac{\text{Aire sous la courbe de réponse glycémique après ingestion d'un aliment glucidique à tester}}{\text{Aire sous la courbe de réponse glycémique après ingestion d'une quantité équivalente de glucides de référence}}$$

Dans cette formule, le glucide de référence proposé initialement était le glucose. Il est actuellement remplacé par le pain blanc, 100 g de pain blanc correspondent à 50 g de glucide. Le *tableau 3* donne la valeur des index glycémiques pour quelques aliments de consommation courante.

Tableau 3. Valeurs des index glycémiques pour quelques aliments de consommation courante, en prenant le pain blanc comme référence (IG = 100) (59).

Valeur de l'index glycémique	
Pain blanc	100
complet	100
de seigle	90 à 95
Pâtes alimentaires – Index glycémique moyen	#50
Spaghettis : 5 minutes de cuisson	45
Enrichis en protéines	40
15 minutes de cuisson	60
Riz – Index glycémique moyen	#70
blanc : 5 minutes de cuisson	58
blanc : 15 minutes de cuisson	79
Pommes de terre – Index glycémique moyen	#75
Bouillies	80
Purée	100
Légumineuses	
Pois chiche	50
Haricots secs	40 à 50
Lentilles	30 à 40
Fruits	
Pommes	55
Bananes	85
Oranges	60
Jus d'orange	70
Sucres purs	
Fructose	30
Glucose	140
Saccharose	90
Produits laitiers	
Lait entier	50
Lait écrémé	45
Yaourt	#50

Cet index est plus précis que la distinction classique entre sucres simples et sucres complexes. Même si cet index reste controversé quant à son utilité clinique, notamment en raison de son manque de reproductibilité d'un sujet à l'autre (60), il peut constituer une aide dans le choix des glucides ou pour la correction d'une hypoglycémie.

L'analyse transversale de 1 420 sujets âgés en moyenne de 40 ans a observé une corrélation inverse entre l'index glycémique et le HDL-cholestérol (coefficient de régression : -0,014, IC à 95 % : 0,016-0,012, $p < 0,0001$), conférant à l'index glycémique un pouvoir prédictif plus élevé que celui de l'apport lipidique alimentaire à l'égard du taux de HDL-cholestérol plasmatique (61) (60).

En théorie, il serait donc utile d'avoir recours aux index glycémiques des aliments et de remplacer les tables d'équivalences pondérales classiques, fondées sur les quantités de glucides contenues dans les aliments, par des tables d'équivalences physiologiques

permettant de connaître les quantités d'aliments à ingérer pour obtenir un effet hyperglycémiant donné. En pratique, ces notions sont difficiles à comprendre pour le malade, aussi est-il préférable de continuer à utiliser les tables glucidiques classiques basées sur les équivalences pondérales. Toutefois, les messages diététiques délivrés au patient diabétique doivent être complétés par des recommandations qualitatives simples pour éviter la consommation d'aliments qui donnent naissance à des excursions glycémiques postprandiales excessives : sucreries, confiseries, pâtisseries, boissons sucrées.

La prise d'aliments à pouvoir hyperglycémiant plus modéré comme le pain, les féculents, les légumes secs, le lait et les fruits doit être contingentée, et c'est pour ce type d'aliments que la connaissance des équivalences glucidiques quantitatives prend toute sa valeur, en insistant toutefois sur le fait qu'ils ne sont pas égaux en terme de pouvoir hyperglycémiant. À titre d'exemple, pour un apport quantitatif glucidique égal, le pain entraîne des montées glycémiques postprandiales plus élevées que le riz ou les pâtes alimentaires. Le pouvoir hyperglycémiant des fruits varie en fonction du type de fruit ou du mode de consommation : le fruit entier est moins hyperglycémiant que les préparations sous forme de compotes ou de jus de fruits pressés, même lorsqu'elles ne sont pas additionnées de sucre.

Les hydrates de carbone étant les seuls aliments hyperglycémians, il convient de les répartir sur le nycthémère, en fonction des types de traitement administrés et des résultats glycémiques observés. Ils seront pris au cours des 3 repas traditionnels.

Apport de saccharose

La consommation de glucides simples aux États-Unis est estimée de 95 à 170 g/jour ce qui représente plus de 21 % de l'apport calorique quotidien et au moins 48 % de l'apport glucidique total. L'apport en saccharose (50 % glucose – 50 % fructose) y est de 41 g/jour.

Neuf études ont comparé le pouvoir hyperglycémiant de repas riches en saccharose ou en féculents chez des diabétiques et n'ont pas observé d'impact sur la glycémie (% de calories apportées par le saccharose compris entre 12 et 25 % pour 5 d'entre elles, 38 % pour 4 d'entre elles) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70).

L'apport de saccharose à raison de 30 g/jour administré à 13 diabétiques de type 2 et à 6 volontaires sains témoins n'a pas modifié le profil glycémique initialement mesuré sans saccharose lors d'une étude ouverte non randomisée. Les auteurs ont conclu que l'apport de saccharose rendait la diététique plus facilement acceptable (71). Ainsi, la régulation de l'apport en saccharose ne doit pas être conditionnée par une hypothétique modification de l'équilibre glycémique.

La prise de saccharose pourrait avoir un effet délétère sur la cholestérolémie, le taux des triglycérides, dans une seule étude menée sur 11 patients dont l'apport de saccharose a varié de 1 à 16 % de la ration calorique quotidienne (72).

Un apport de saccharose ajouté à l'alimentation (sucre blanc de table) de l'ordre de 5 % (73) à 10 % de la ration calorique quotidienne est donc acceptable, à condition de le substituer gramme par gramme avec les autres glucides (4) (45).

Apport de fructose

Le fructose est un monosaccharide naturel contenu dans les fruits, dont l'apport calorique est de 4 kilocalories par gramme. Plusieurs études suggèrent une réduction de la glycémie postprandiale lorsque le fructose remplace les autres glucides simples :

- Dans une étude non randomisée non contrôlée (74), 7 diabétiques de type 2 volontaires ont été soumis pendant 14 jours à un régime où le saccharose était remplacé par 80 à 115 grammes par jour de fructose. Lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, une baisse significative ($p < 0,05$) de la glycémie à la 30^e minute au 14^e jour par rapport à J1 a été observée. Les triglycérides plasmatiques ont augmenté de 13 % chez 5 sujets ayant initialement une hypertriglycéridémie ($> 1,50$ g/l).
- Douze diabétiques de type 2 ont été soumis par randomisation (75), soit à un régime comprenant 21 % de fructose en apport énergétique global, soit à 23 % de saccharose pendant 8 jours. La glycémie postprandiale était de 10 % plus basse sous fructose que sous saccharose, la concentration de triglycérides ne changeait pas.
- Une étude menée chez 12 diabétiques de type 2 (76) par la même équipe sur une période de 28 jours observait que sous fructose, la glycémie moyenne à 28 jours était significativement plus basse de 12,5 % ($p = 0,03$). La cholestérolémie et le LDL-cholestérol augmentaient respectivement de 6,9 % ($p = 0,008$) et de 10,9 % ($p = 0,002$) au 28^e jour.

Un éventuel enrichissement en fructose de l'alimentation n'est donc pas forcément bénéfique.

Les fruits contiennent naturellement du fructose et ils font partie intégrante de la diététique appropriée du diabétique. Une petite étude ouverte (77) suggère que les fruits comme les poires et les pommes, mangés avec du pain, ne modifient pas la glycémie (aires sous les courbes) et permettent même d'augmenter la proportion de glucides dans la ration calorique quotidienne sans induire de déséquilibre glycémique (23 diabétiques de type 2 répartis en 3 groupes et soumis chacun à 2 types de régime apportant 50 ou 100 g de glucides).

Recommandations

Les apports glucidiques chez le diabétique de type 2 doivent se faire essentiellement sous forme d'aliments amylicés (pain, pâtes, riz, autres féculents) et dans une moindre mesure de fruits et de lait (accord professionnel).

La connaissance des tables d'équivalences glucidiques fondées sur les quantités de glucides contenues dans les aliments est utile pour composer et diversifier les repas. Elle peut être complétée par la connaissance des index glycémiques des aliments, en privilégiant ceux dont l'index glycémique est faible (légumes secs, pâtes, riz) pour limiter l'effet hyperglycémiant d'un repas. Les aliments à index glycémique élevé (pommes de terre, pain) ne doivent pas être supprimés mais être limités et répartis (accord professionnel).

Le maintien de saccharose est autorisé dans l'alimentation du diabétique de type 2, de l'ordre de 5 à 10 % de l'apport calorique quotidien, à condition de le substituer gramme par gramme avec les autres glucides (accord professionnel).

Les fruits, en quantité modérée, font partie de l'alimentation du diabétique de type 2. Un ajout supplémentaire de fructose est déconseillé (accord professionnel).

I.3. Diététique : autres aspects qualitatifs

Si la réduction calorique en cas de surpoids et un équilibre adéquat entre glucides (en connaissant les index glycémiques des différents aliments) et lipides alimentaires constituent les bases théoriques essentielles de la diététique du diabétique de type 2, les aspects suivants doivent également être envisagés lors de la prescription individualisée d'un régime.

I.3.1. Apports en fibres alimentaires

Les fibres sont apportées par les produits végétaux. Elles sont schématiquement classées en deux groupes : les polysaccharides non amylacés (cellulose, hémicellulose, pectine, gomme, glucane) et les amidons résistants (ceux contenus dans les pommes de terre, les pois, la banane). Les fibres alimentaires sont définies comme des constituants végétaux qui échappent à la digestion dans l'intestin grêle de l'homme sain. Elles peuvent faire partie intégrante de l'alimentation ou peuvent être rajoutées après purification : il s'agit alors d'additifs alimentaires (gomme, mucilage) (78).

La teneur en fibres de quelques aliments est fournie dans le *tableau 4*.

Tableau 4. Teneur en glucides assimilables et en fibres alimentaires (g pour 100 g de portion consommable) de quelques aliments choisis dans différentes classes alimentaires (79).

	Glucides assimilables	Fibres alimentaires
Produits céréaliers :		
Pain blanc	49,7	2,7
Pain complet	41,8	8,5
Son de blé	23,0	44,0
Riz :		
Riz blanc (cuit)	24,2	0,8
Riz complet (cuit)	25,5	2,4
Son de riz (brut avant cuisson)	50,8	27,6
Féculents :		
Haricots secs (cuits)	15,8	7,4
Lentilles (cuites)	16,2	3,7
Pommes de terre (cuites)	19,3	1,0
Fruits :		
Pommes	11,8	2,0
Bananes	19,2	1,75
Oranges	8,5	2,0
Légumes :		
Carottes (cuites)	4,2	3,1
Tomates	2,8	1,5
Épinards	1,2	6,3

Les fibres alimentaires ralentissent la vidange gastrique, réduisent l'efficacité du mixing intestinal et ralentissent la digestion intraluminaire des amidons et l'absorption intestinale du glucose. Certaines fibres augmentent le contenu colique et le poids des selles (mucilage), d'autres accélèrent le transit intestinal (son de blé).

De nombreux travaux ont démontré que l'addition de guar ou de pectine réduisait la glycémie postprandiale chez les diabétiques et les sujets normaux, avec parfois une baisse de l'insulinémie (80) (81) (82). Une étude (81) a constaté qu'un régime riche en glucides et en

fibres améliorerait le contrôle glycémique et réduisait la cholestérolémie par rapport à un régime pauvre en glucides et en fibres. Les doses utilisées étaient comprises entre 10 et 20 g par prise alimentaire et il existait une controverse quant à savoir si le maintien d'un tel régime avait un impact positif sur le contrôle glycémique. Ainsi une étude (83), où un apport de fibres compris entre 11 et 27 g pour 1 000 kcalories sur 2 périodes de 4 semaines chacune n'a pas permis d'améliorer le contrôle glycémique, les glycémies postprandiales ou les besoins en insuline chez 6 diabétiques de type 2 assignés de façon randomisée à l'un des 2 régimes. À long terme, dans une autre étude (84), la pectine, le guar, ou les céréales ajoutés à un repas habituel ne modifiaient pas les glycémies.

Il n'est d'autre part pas prouvé que l'apport de fibres alimentaires favorise la perte de poids (13).

Les apports habituellement recommandés chez les diabétiques ne diffèrent pas de ceux de la population générale : 25 à 30 g par jour de fibres, surtout solubles, sont recommandés par l'ALFEDIAM, en faisant appel à des légumes verts, des légumineuses et des fruits (45) (4) (73). L'apport quotidien en fibres des Américains diabétiques de type 2 est de 22 g par jour et apparaît donc inférieur aux apports habituels recommandés (46).

Recommandation

Une alimentation riche en fibres alimentaires, surtout de type soluble (pectines, guar, gomme), contenues dans les fruits, les légumes verts et les légumineuses, est souhaitable. Un ajout de fibres alimentaires sous forme de poudre, comprimés, gélules, aliments spéciaux, etc. n'est pas recommandé (accord professionnel).

I.3.2. Utilisation des édulcorants et des produits alimentaires allégés

Les progrès de l'industrie agro-alimentaire offrent une grande variété de produits dont la composition a été modifiée pour en limiter le contenu en glucides, en lipides ou en calories. Ces nouveaux aliments sont accessibles dans les circuits de la grande distribution. Ils ne doivent pas être considérés comme « indispensables » mais ils sont « utilisables » par le diabétique. En effet, s'ils permettent à ce dernier de se conformer plus facilement aux contraintes diététiques, ils peuvent aussi être source de difficultés. Une terminologie souvent ambiguë, un étiquetage insuffisant ou peu clair rendent indispensable une éducation nutritionnelle des patients pour un usage raisonné adapté.

Les édulcorants disponibles sont de 2 types : les édulcorants caloriques (2 à 3 kilocal/g) comme les polyols (sorbitol, xylitol, mannitol, maltitol, lactitol) ou le fructose ; et les édulcorants acaloriques comme la saccharine, l'aspartam, les cyclamates, l'acesulfame potassique, l'alitame, la glycyrrhizine et plus récemment le sucralose. Les édulcorants acaloriques sont aussi appelés édulcorants intenses, ils ont un pouvoir sucrant élevé, un apport calorique négligeable, une stabilité thermique parfois réduite (85). En France, les édulcorants autorisés sont l'aspartam, la saccharine, l'acesulfame et le sucralose. Ils ont un pouvoir anticariogène démontré et leur sécurité à long terme aux doses usuelles fixées par la législation communautaire européenne semble correcte, même si une certaine prudence est de rigueur chez la femme enceinte ou allaitante (4).

L'intérêt des édulcorants acaloriques dans le maintien de la perte pondérale et sur l'augmentation éventuelle des prises alimentaires que leur usage peut entraîner est controversé. La revue de la littérature sur ce point qui collige 13 études chez le non-

diabétique conclut à l'absence de prise de poids objectivée lorsque l'aspartam est consommé (85). L'emploi de sodas sucrés à l'aspartam (n = 2 études) sur 30 patients volontaires non diabétiques pendant 3 semaines n'a pas été responsable de prise de poids avec même une tendance à la baisse des apports caloriques (86).

Le pouvoir hyperglycémiant des édulcorants a été étudié notamment pour le sucralose et démontre une réaction comparable sur la glycémie par rapport au placebo : $5,7 \pm 1,7$ versus $5,2 \pm 1,9$ mM ; ns (étude randomisée en double aveugle versus placebo chez 13 diabétiques de type 2 avec repas tests et mesures des aires sous la courbe (87)). L'emploi du xylitol, du malitol 25 g a été comparé à celui du glucose chez 8 volontaires sains. L'hyperglycémie engendrée par leur absorption était moindre que celle du glucose ($p < 0,02$), sans différence entre les 2 polyols. L'index glycémique respectif des 3 molécules est de 7, -1 et 100 (étude randomisée en simple aveugle avec évaluation des glycémies à 1 semaine d'intervalle) (88).

Recommandation

Les édulcorants, de préférence acaloriques (aspartam, saccharine, acesulfame, sucralose), employés aux doses usuelles recommandées, sont autorisés chez le diabétique de type 2 (accord professionnel).

I.3.3. Alcool

La littérature scientifique sur ce thème, spécifiquement chez le diabétique de type 2, est inconsistante.

De manière générale, et en dehors de toute contre-indication médicale particulière, le sujet diabétique peut, comme un sujet non diabétique, consommer des boissons alcoolisées à condition que la consommation reste modérée : pas plus de 20 g d'alcool par jour, ce qui correspond à 2 verres de vin par jour (1 verre = 125 ml). Autant que possible, il est préférable de consommer les boissons alcoolisées au moment des repas. Chez le patient diabétique, cette recommandation doit être strictement respectée car la consommation de boissons alcoolisées à jeun risque de favoriser la survenue d'hypoglycémies et de rendre celles-ci plus sévères. L'alcool apporte des calories (environ 7 Kcal/g), ce qui est un inconvénient chez un sujet diabétique en surcharge pondérale. L'alcool peut induire ou aggraver une hypertriglycéridémie chez un sujet diabétique en cas d'insulinorésistance. Une hypertriglycéridémie constitue une contre-indication, en théorie absolue, à la consommation de boissons alcoolisées.

Recommandation

La consommation de boissons alcoolisées est autorisée chez le diabétique de type 2 comme chez le non-diabétique à trois conditions : cette consommation doit être modérée (2 verres de vin par jour environ ou l'équivalent en alcool), elle doit se faire au cours d'un repas, l'apport calorique correspondant doit être pris en compte (accord professionnel).

I.3.4. Rythmes alimentaires

La programmation des repas a donné lieu à quelques études :

- une augmentation de la fréquence des repas de 3 à 9 a permis, chez 21 sujets normolipémiques non diabétiques, d'améliorer la réponse à une charge orale en glucose, de diminuer l'insulinémie, le LDL-cholestérol sans majoration du poids sur 2 semaines (89) ;

- les résultats sont plus contrastés chez le diabétique :
 - la répartition des apports alimentaires sous la forme de 6 à 17 petits repas a été comparée à la prise alimentaire habituelle de trois repas par jour. Une baisse des glycémies et de l'insulinémie à court terme a été observée (90) (91),
 - la comparaison de 2 plans alimentaires comprenant 3 ou 9 petits repas sur des périodes de 4 semaines n'a pas observé de différence pour la glycémie, l'insulinémie, l'hémoglobine glyquée, le bilan lipidique, l'insulinosécrétion entre les 2 groupes (13 diabétiques de type 2 ; étude ouverte randomisée croisée) (92).

Le groupe de travail rejoint donc, pour le diabétique de type 2, les recommandations habituelles en matière de rythme alimentaire (13), à la condition qu'au moins 3 repas et/ou collations quotidiennes soient individualisés.

Recommandation

Les rythmes alimentaires optimaux sont probablement variables d'un individu à l'autre et il convient de les respecter. Le fractionnement des apports glucidiques en au moins 3 repas et/ou collations nettement individualisés est cependant recommandé. Le grignotage inter-prandial est déconseillé (accord professionnel).

I.4. Comment prescrire la diététique pour en améliorer l'observance : éducation diététique du patient diabétique de type 2

Si la prescription d'une diététique appropriée est l'étape initiale théorique du traitement du diabétique de type 2, la pratique quotidienne est loin de cette théorie. En effet, l'absence, en totalité ou partie, d'adhésion des patients au régime est un obstacle évident à l'efficacité de celui-ci.

L'interrogatoire de 75 patients diabétiques de type 2 parmi lesquels 52 % étaient insulino-traités constatait que 100 % d'entre eux étaient convaincus de l'utilité des mesures diététiques, 39 % affirmaient suivre le régime 4 à 6 jours par semaine, 27 % quotidiennement, 21 % 1 à 3 jours par semaine, et 13 % d'entre eux moins de 1 jour par semaine. Un caractère émotif était négativement corrélé à l'adhésion à un régime essentiellement chez la femme jeune. Le jeune âge, le type de traitement (insuline ou antidiabétiques oraux), le sexe féminin, la méconnaissance des raisons pour lesquelles un régime était nécessaire, l'absence de contacts répétés avec le corps médical étaient autant de facteurs significativement impliqués dans l'absence d'adhésion à un régime (93).

La dépression, une volonté d'abandon, des événements péjoratifs d'ordre social, un manque de soutien familial et amical, la présence d'un découragement sont autant d'obstacles à l'observance d'un régime pour 36 adultes diabétiques interrogés (94).

Les réponses de 117 diabétiques de type 2 randomisés dans 4 groupes, chaque groupe étant caractérisé par une prise en charge médicale et infirmière plus ou moins importante (contrat écrit avec une infirmière, consultations multiples ou pas) confirmaient qu'un bon soutien social et familial était largement impliqué dans l'adhésion aux recommandations médicales y compris diététiques : réponses au questionnaire intitulé *Diabetes Care Profile* qui comportait 10 items psychosociaux (par exemple le rôle du contexte social, d'un caractère émotif, les bénéfices d'un régime, l'aide familiale éventuelle, etc.), chacun d'entre eux étant évalué de 1 à 5. Par ailleurs, ce n'était pas les patients qui étaient certains d'adopter la bonne stratégie nutritionnelle qui le faisaient le mieux et, malgré une autoévaluation satisfaisante par le patient, celui-ci doit bénéficier de consignes diététiques (95).

I.4.1. Différentes approches proposées dans la littérature pour améliorer l'observance et les résultats de la diététique

Un suivi rapproché est l'une des méthodes possibles. C'est ce que suggère la prise en charge intensive de sujets diabétiques sur 12 semaines (rencontre médicale, infirmière, consultation de diététique chaque semaine). Le contrôle glycémique était meilleur pour les diabétiques dont la prise en charge était intensive (glycémie à jeun = $6,2 \pm 0,3$ versus $7,5 \pm 0,3$ mmol/l, $p < 0,01$; HbA1c = $6,6 \pm 0,2$ versus $7,5 \pm 0,3$ %, $p < 0,05$) (96).

Associé au suivi rapproché, le type de prise en charge diététique peut également jouer un rôle. Un essai prospectif randomisé contrôlé mené chez 179 diabétiques de type 2 a évalué 2 types de prise en charge par une diététicienne. La première consistait en une consultation de diététique durant laquelle les bases nutritionnelles étaient inculquées. La seconde a comporté une visite initiale et deux autres consultations de diététique sur les 6 semaines qu'a duré l'étude. À 6 mois, la répétition des consultations de diététique semblait bénéfique sur le contrôle glycémique chez les patients dont le diabète évoluait depuis plus de 6 mois même si le contrôle glycémique s'était amélioré significativement dans les 2 groupes (objectivé par l'hémoglobine glyquée) par rapport au groupe témoin, sans qu'une méthode ne soit supérieure à l'autre (97). La prescription d'un régime établi point par point augmentait significativement l'observance des sujets participants si on la comparait à celle d'adultes diabétiques et/ou hypertendus et/ou dyslipidémiques qui établissaient leurs repas eux-mêmes, en tenant compte des conseils nutritionnels préalablement donnés ($p < 0,0001$) ($n = 560$, étude prospective multicentrique randomisée contrôlée menée sur 10 semaines) (98).

Une prise en charge nutritionnelle adéquate nécessite un apprentissage spécifiquement nutritionnel de la part du patient, une modification des habitudes nutritionnelles antérieures, l'évaluation de l'impact de ces changements sur le contrôle glycémique, et une prise en charge par des équipes spécialisées. Plusieurs méthodes d'enseignement sont possibles, à titre d'exemple, la méthode des assiettes est un moyen original d'apprentissage répandu en Europe. Dans cette méthode visuelle, l'assiette est divisée en différents cadrans, chacun d'entre eux correspondant à un groupe d'aliments donné dans une proportion bien définie (99). L'efficacité de cette méthode mérite cependant d'être évaluée. L'approche médicale nutritionnelle a fait l'objet d'un guide de pratiques élaboré par des nutritionnistes et destiné aux diabétiques de type 2 (100).

L'association de conseils d'activité physique aux conseils diététiques améliore les résultats.

- Vingt-quatre diabétiques de type 2 obèses ont été répartis en 3 groupes. Dans le 1^{er} groupe, les sujets ont été soumis au régime seul (1 000 à 1 600 kcalories par jour) ; dans le 2^e groupe, en plus du régime, il a été demandé au patient de faire au moins 10 000 pas sur un terrain plat. Le dernier groupe a gardé une activité physique habituelle (4 500 pas par jour en moyenne). Des glucoses clamps ont été pratiqués avant et après 6 à 8 semaines d'entraînement. La perte pondérale a été significativement plus importante dans le groupe associant régime à exercice que dans le groupe sous régime seul ($-7,8 \pm 0,8$ versus $4,2 \pm 0,5$ kg, $p = 0,01$). L'insulinosensibilité était significativement améliorée par la marche indépendamment du régime, et était corrélée au nombre de pas (101).
- Soixante-quatre Afro-Américains obèses diabétiques de type 2 âgés de 55 à 79 ans ont été randomisés en 2 groupes. Le premier a reçu des consignes diététiques hebdomadaires sur 3 mois lors d'un cours d'une heure qui était suivi de 30 minutes d'exercice physique adapté à l'âge et inculqué par des praticiens ayant la même origine

ethnique. Le second a bénéficié d'un suivi conventionnel. La perte pondérale a été significativement plus importante dans le 1^{er} groupe à 3 et 6 mois que dans le groupe conventionnel (-2 kg, $p < 0,006$ à 3 mois ; -2,4 kg, $p < 0,006$ à 6 mois) et l'hémoglobine glyquée était plus basse à 6 mois, baisse qui était indépendante des apports alimentaires et des variations pondérales qui sont restées modestes (-2,4 %, $p < 0,01$). La pression artérielle diastolique s'était améliorée à 6 mois ($p = 0,05$). Le profil lipidique s'était amélioré mais de façon non significative (102). L'intérêt de l'association exercice physique/diabète n'est cependant pas toujours observé : un programme intensif associant exercice physique quotidien, suivi diététique rapproché sur une période de 24 mois de diabétiques de type 2 n'a pas montré de différence sur le poids, l'équilibre glycémique, par rapport à ceux d'un groupe de sujets contrôles pris en charge conventionnellement sur 2 ans (103).

I.4.2. L'éducation diététique du diabétique de type 2 en pratique clinique

Cette éducation doit être réalisée de préférence par des personnels initiés aux techniques pédagogiques et formés à la diététique : diabétologues, médecins généralistes, infirmier(es) et diététiciens(nes) (104).

L'objectif est d'aider le patient à modifier, si nécessaire, son comportement alimentaire existant (mieux équilibrer son alimentation) en tenant compte de ses possibilités (économiques, psychologiques, professionnelles, religieuses, culturelles, de compréhension) de ses goûts et de ses désirs (105) (106).

L'éducation diététique doit être progressive, personnalisée (âge, poids, activité physique, habitudes alimentaires) et être réalisée si possible en présence d'un membre de l'entourage du patient (surtout la personne qui s'occupe de la préparation des repas à la maison) (107) (108) ce qui permet de faire un diagnostic éducatif adapté au patient et à son entourage (109,110).

— *Établir un diagnostic éducatif nutritionnel*

- Rechercher comment mange le patient (fréquence, horaires, composition des repas, grignotage).
Lui demander de décrire ou de noter son alimentation pendant une journée, en précisant les quantités en unités ménagères (s'aider de modèles iconographiques, ou d'aliments factices pour la mesure des portions).
Ou de remplir un journal alimentaire sur au moins 3 jours (incluant au moins un jour de week-end).
Connaître les modes de cuisson et d'assaisonnement utilisés, la fréquence des repas pris à l'extérieur du domicile, le contexte des repas (combien de temps, combien de personnes à table).
Les questionnaires de fréquence de consommation des aliments par jour, par semaine ou par mois, renseignent bien sur la qualité des aliments consommés, mais pas sur l'organisation de l'alimentation dans la journée.
- Identifier ce que sait le patient sur l'alimentation souhaitable pour une personne diabétique, ses croyances, ses représentations, ses idées fausses, ses attentes sur le plan nutritionnel.
- Évaluer les possibilités de changement nutritionnels sur tous les plans (connaissances, gestes, attitudes).

— *Individualiser les objectifs de l'apprentissage diététique*

Ces objectifs seront définis, au cas par cas, par le médecin et/ou l'équipe soignante sur les bases théoriques définies plus haut, en partant du principe que la connaissance est nécessaire mais pas suffisante (111).

La réduction calorique chiffrée n'est pas toujours nécessaire. Des conseils simples visant à rectifier les grosses erreurs alimentaires peuvent être suffisants pour favoriser la perte de poids et un meilleur équilibre des glycémies.

Exemple :

- restructuration des 3 principaux repas ;
- diminution de la fréquence et/ou de la quantité d'aliments riches en lipides, ou d'alcool ;
- suppression des boissons sucrées ;
- proposer des collations pour éviter le grignotage.

Le médecin et/ou le (la) diététicien(ne) concrétiseront dans des exemples précis de menus journaliers les règles diététiques générales définies plus haut : réduction des apports énergétiques globaux en cas de surpoids, balance entre les apports glucidiques et lipidiques alimentaires, apports de différentes variétés d'acides gras, choix et répartition des glucides alimentaires, etc.

Le tableau 5 suggère comment procéder concrètement par rapport aux concepts théoriques définis plus haut.

Le langage doit être clair, simple, pratique (bannir le langage médical) mais si l'information est nécessaire, elle n'est pas suffisante ; il faut faire faire au patient, et avec lui, ce qu'on attend qu'il fasse seul (lui faire réaliser des menus équilibrés, classer des aliments suivant leur teneur en sucres, en gras) (112). On peut remettre des documents didactiques, si possible personnalisés (attention à l'illettrisme : 10 à 30 % des gens suivant les populations). À la fin de chaque consultation, les objectifs sont évalués et révisés : un ou deux objectifs de modification de l'alimentation (pas plus) et un objectif pondéral sont renégociés. Les difficultés et l'impact sur la qualité de vie sont discutés. Les points positifs sont valorisés. Un suivi éducatif est nécessaire.

Le tout s'inscrit dans ce qu'il est convenu d'appeler « un contrat d'éducation » définissant des objectifs et un rythme de suivi réalistes et individualisés.

Recommandations

L'observance à moyen/long terme des conseils diététiques est généralement médiocre. Il est recommandé pour l'améliorer d'assurer un suivi diététique régulier et de coupler aux conseils diététiques des conseils d'activité physique. Faire appel à un(e) diététicien(ne) ou à un nutritionniste est utile (accord professionnel).

Repérer des désordres du comportement alimentaire, en particulier les compulsions et les grignotages, est une étape importante du diagnostic diététique car leur prise en charge spécifique constitue alors un préalable indispensable (accord professionnel).

Négocier le projet thérapeutique avec le patient peut améliorer l'observance du régime. Il sera formulé en termes simples et illustré d'exemples concrets (Tableau 5).

Tableau 5. Éducation diététique.

- Faire au moins 3 repas par jour.
- Arrêter tout grignotage entre les repas.
- Manger peu de graisses.
- Diminuer préférentiellement les graisses d'origine animale (viandes grasses, œufs, charcuterie, fromages, beurre, crème fraîche) mais aussi les aliments riches en gras tels que les fritures, les cacahuètes ou autres fruits oléagineux, les chocolats, les glaces, les pâtisseries et autres viennoiseries, les biscuits apéritifs.
- Augmenter la fréquence de consommation des poissons. Préférer les viandes maigres (filet de porc, volailles sans la peau), les laitages écrémés ou demi-écrémés.
- Choisir, pour cuisiner, des matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza) ou polyinsaturés (tournesol, pépins de raisin, maïs, etc.) au détriment des acides gras saturés.
- Favoriser les modes de cuisson sans graisse.
- Éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas.
- Manger suffisamment de glucides.
- Privilégier la consommation de féculents (glucides complexes). Manger des fruits (glucides simples).
- Répartir les glucides entre les différents repas (surtout en cas de traitement par sulfamides hypoglycémiantes ou par insuline).
- La quantité est à évaluer en fonction de l'activité physique (professionnelle ou privée) et de l'âge.
- Favoriser les glucides qui ont un index glycémique bas (fruits, lentilles, haricots blancs, pâtes, etc.).
- Ne pas interdire les produits sucrés avec du saccharose (sucre de table), surtout s'ils sont consommés en fin de repas. Néanmoins, ils doivent être considérés en équivalence avec les autres aliments glucidiques du repas (attention, ils sont souvent gras, donc à consommer avec modération).
- Les boissons sucrées sont les seuls interdits, sauf en cas d'hypoglycémie.
- Proposer des édulcorants comme l'aspartam, la saccharine, l'acesulfame de potassium et les boissons édulcorées avec ces produits (lire les étiquettes et comparer avec les produits de référence).
- Manger des aliments riches en fibres : un fruit et/ou des légumes verts à chaque repas, penser aux céréales complètes et aux légumes secs.
- La consommation d'alcool considérée comme acceptable est de l'ordre de 2 verres de vin par jour. Elle doit se faire au cours des repas.
- Le pain doit faire partie de l'alimentation des diabétiques, à condition de le répartir entre les différents repas.

1.5. Les limites de la prise en charge diététique du patient diabétique de type 2

Sans doute parce qu'il n'est pas bien suivi pour les raisons de non-observance analysées au paragraphe 1.4. mais aussi à cause de l'histoire naturelle d'aggravation progressive qui caractérise le diabète de type 2, « le régime seul » est généralement insuffisant pour obtenir et/ou maintenir un bon contrôle glycémique.

À cet égard, la *Belfast Study* (8) est riche d'enseignements : cette étude prospective menée sur 10 ans rapporte l'histoire naturelle de 432 patients diabétiques nouvellement diagnostiqués âgés de 40 à 69 ans et bénéficiant de consignes diététiques appropriées renforcées (42 % de glucides, 20 % de protéides, 38 % de lipides associés à une réduction calorique adaptée à chaque cas). L'échec secondaire des mesures diététiques (défini par une glycémie à jeun > 11 mmol/l malgré la réévaluation de l'observance des consignes diététiques) a été observé chez 41 patients entre 2 et 4 ans de suivi, chez 67 patients supplémentaires entre 5 et 7 ans, et chez 51 patients entre 8 et 10 ans. Cent soixante-treize patients seulement (40 %) sont restés contrôlés (pour autant qu'une glycémie à jeun

< 11 mmol/l définit un bon contrôle !) grâce aux mesures diététiques seules jusqu'à la fin des études ou la mort. Le succès, au moins relatif, du régime seul était associé à une glycémie à jeun significativement plus basse et à une fonction cellulaire bêta mieux conservée alors qu'à l'inverse, c'est l'insulinosécrétion étudiée par HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) qui décroît progressivement avec le temps chez ceux qui ont échappé aux mesures diététiques, tandis que la sensibilité à l'insuline et le poids ne se sont pas modifiés au cours du temps.

L'UKPDS (7) est également très informative. Cette étude multicentrique randomisée contrôlée a inclus des diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. Le diagnostic de diabète reposait sur deux glycémies à jeun supérieures à 6 mmol/l chez des patients âgés de 25 à 65 ans recrutés entre 1977 et 1991 dans 15 centres (n = 4 075). Initialement, les patients ont été vus tous les mois. Un régime a été prescrit associant 50 % de glucides, 30 % de lipides, 20 % de protéines, un apport modéré en fibres, une réduction des graisses saturées. L'apport énergétique (exprimé en kcal/j) était adapté en fonction du poids (exprimé en % du poids idéal). Il a été en moyenne de 1 361 kcal/j (1 672 Kcal/j si le poids < 110 % poids idéal ; 1 361 Kcal/j pour un poids compris entre 110 et 129 % du poids idéal ; 1 217 Kcal/j pour un poids compris entre 130 et 149 % du poids idéal ; 1 098 Kcal/j si le poids > 150 % du poids idéal). Sur 3 044 patients initialement repérés, 447 (15 %) ont échoué d'emblée au régime seul (l'échec était défini par une glycémie à jeun > 15 mmol/l). Ces échecs initiaux du régime seul avaient des glycémies à jeun à $15,7 \pm 3,3$ mmol/l, étaient âgés de $50 \pm 2,5$ ans, leur poids correspondait à un poids idéal de 120 %. Vingt-cinq pour cent des sujets de poids normal échouaient d'emblée au régime tandis que 10 à 13 % des patients obèses échouaient d'emblée au régime.

Après 3 mois de suivi, 16 % des patients ont réussi à contrôler leurs glycémies grâce au régime seul (glycémies à jeun inférieures à 6 mmol/l). Environ 50 % des patients ayant une glycémie à jeun comprise entre 6 et 8 mmol/l au départ ont été capables d'avoir une glycémie à jeun aux alentours de 6 mmol/l après 3 mois de régime seul contre seulement 10 % de ceux ayant une glycémie à jeun au départ comprise entre 16 et 22 mmol/l. La grande majorité des patients ayant une glycémie à jeun < 6 mmol/l présentaient initialement un surpoids (poids idéal > 110 % du poids idéal). La perte pondérale a été de 16 % du poids idéal quand la glycémie de départ à jeun était comprise entre 6 et 8 mmol/l, elle a été de 21 % du poids idéal lorsque la glycémie à jeun initiale était comprise entre 8 et 10 mmol/l, de 22,8 % du poids idéal lorsqu'elle était comprise entre 10 et 12 mmol/l. À titre d'exemple, un patient ayant une glycémie à jeun initiale à 12 mmol/l doit perdre 30 % de son poids idéal soit 20 kg afin d'atteindre une glycémie à 6 mmol/l.

Après un an, 482 patients restaient sous régime seul. La perte pondérale a été de 11 % du poids idéal sur les 3 premiers mois et n'était plus que de 2 % par la suite. Quatorze pour cent des patients seulement sous diététique appropriée ont conservé une glycémie à jeun < 6 mmol/l après un an. Les patients ont ensuite été randomisés en deux groupes : le premier soumis à un traitement conventionnel, le but étant que la glycémie à jeun ne dépasse pas 15 mmol/l ; le second soumis à un traitement intensif, le but étant que la glycémie à jeun ne dépasse pas 6 mmol/l.

À 6 ans, 45 % des patients assignés au traitement conventionnel restaient sous régime seul (pour les autres, nécessité de mise en place d'un traitement pharmacologique). Leurs glycémies à jeun ont augmenté de 8,2 à 9,5 mmol/l, et l'hémoglobine glyquée de 6,8 à 8,0 % (113). Chez les patients traités par régime seul sur 6 ans, la fonction cellulaire bêta évaluée par HOMA diminuait d'une valeur de 51 % au moment de la randomisation à une valeur de 28 % à 6 ans (114).

À la fin du suivi (durée moyenne à 10,7 ans), sur 4 292 années/patients de suivi parmi les patients du groupe traitement conventionnel, 2 395 (56 %) ont été étiquetés contrôlés grâce au régime seul, c'est-à-dire avec des glycémies à jeun inférieures à 15 mmol/l. Mais il faut se rappeler que les conclusions générales de l'UKPDS indiquaient que cet objectif glycémique dit conventionnel devait précisément être évité au profit d'un objectif glycémique strict, ce qui réduirait d'autant le nombre des patients dits « contrôlés par le régime seul ». Pour les 44 % dont la glycémie à jeun était > 15 mmol/l sous régime seul, il a fallu recourir à des traitements pharmacologiques supplémentaires, conformément aux clauses du protocole (115).

La prise en charge du diabète de type 2 par la diététique seule est insuffisante pour assurer un bon contrôle métabolique à moyen/long terme dans la majorité des cas. Il faut donc généralement y associer une approche pharmacologique. Le renouvellement régulier des conseils diététiques demeure alors indispensable.

II. L'ACTIVITE PHYSIQUE

L'activité physique fait généralement partie des recommandations de prise en charge non pharmacologique du diabétique de type 2.

Il a été analysé au paragraphe I.4.1 comment associer des conseils d'activité physique à la diététique en améliorant l'observance et le résultat. Cinq mille patients diabétiques de type 2 ont été sélectionnés pour participer à un programme associant prise en charge diététique et exercice physique. Soixante et onze pour cent des 197 patients sous antidiabétiques oraux et 39 % des 212 sujets traités par insuline ont pu arrêter leur traitement pharmacologique. Cette étude, sans doute incomplète, met cependant en évidence le rôle important des mesures hygiéno-diététiques couplées (116). Il faut cependant essayer de préciser le rôle respectif de chaque intervention, notamment de l'exercice physique.

II.1. Définition de l'exercice physique

L'exercice physique est une composante importante et variable de la dépense énergétique totale. Il est défini comme étant l'énergie résultant des mouvements induits par les muscles squelettiques (117).

II.2. Activité physique et survenue du diabète

La prévention de la survenue du diabète de type 2 ne fait pas partie de ces recommandations. Les arguments suivants sont utilisés comme arguments indirects pour analyser le rôle de l'exercice physique dans la prise en charge du diabétique.

L'hypothèse d'un lien étroit entre activité physique et survenue du diabète repose sur des études épidémiologiques et le lecteur est prié de se reporter aux revues *ad hoc* de la littérature (118) (119). Ainsi, les sociétés qui ont abandonné un mode de vie traditionnel, par exemple celles dont les populations ont abandonné un mode de vie rural au profit d'une vie citadine, ont vu l'incidence du diabète augmenter :

- Kawate (120) a comparé les populations japonaises qui vivent à Hiroshima à celles qui ont migré à Hawaï. En dépit de caractères génétiques similaires, la prévalence du diabète chez ceux de Hawaï était presque le double de celle observée à Hiroshima, indépendamment de l'âge, du sexe, et de l'obésité.

- L'étude rétrospective (121) menée chez les Indiens PIMA a constaté que ceux qui étaient devenus diabétiques avaient une activité physique réduite. Les hommes non diabétiques âgés de 19 à 34 ans consacraient environ 8 heures de leur temps de loisirs à l'activité physique contre environ 5 heures chez ceux qui étaient diabétiques.

Plusieurs études chez des Caucasiens ont observé que l'exercice physique permettait une réduction de la prévalence du diabète de type 2.

La *Nurses' Study* (122), étude de cohorte menée chez 87 253 infirmières américaines âgées de 34 à 59 ans sur 8 ans, observait un risque relatif de voir survenir un diabète de type 2 de 0,67 chez celles pratiquant un exercice physique régulier au moins une fois par semaine ($p < 0,0001$) par rapport à celles ne le pratiquaient pas. Cette réduction de risque n'était pas tributaire des antécédents familiaux de diabète, et s'observait quel que soit le poids. L'exercice physique consistait en une activité (telle que le jogging, la bicyclette) qui induisait des phénomènes d'hypersudation.

L'étude de Malmö (24) menée sur 6 ans, prospective, dont le but initial était de comparer l'impact d'une modification du style de vie (régime et exercice physique) chez 41 hommes diabétiques de type 2 et 181 intolérants au glucose a montré une normalisation de la tolérance au glucose chez plus de 50 % des intolérants, et une rémission du diabète chez plus de 50 % des diabétiques. Il était difficile cependant de préciser les rôles respectifs du régime et de l'exercice physique, l'amélioration de la tolérance au glucose était significativement corrélée à la perte pondérale. Par ailleurs, le manque de randomisation des participants était une limite de l'étude.

L'étude rétrospective (123) menée à 14 ans d'intervalle chez 6 000 anciens étudiants de l'université de Pennsylvanie âgés de 30 à 50 ans constatait que l'exercice physique avait eu un effet protecteur chez ceux exposés à un haut risque de diabète (index pondéral élevé, antécédents d'hypertension artérielle ou de diabète familial). Elle confirmait l'effet préventif de l'exercice physique sur le diabète. L'activité physique de loisirs (marche, montée des escaliers, sports) était estimée d'après un questionnaire et exprimée en kilocalories par semaine. Le risque de diabète de type 2 (ajusté selon l'âge) diminuait de 6 % par tranche de 500 kilocalories par semaine.

Lors d'une étude prospective (124) menée sur 5 ans chez 271 hommes âgés de 40 à 84 ans non-diabétiques, un exercice physique dit « vigoureux » (à quelle fréquence pratiquez-vous un exercice qui induit des phénomènes d'hypersudation ?) réduisait le risque de voir survenir un diabète de type 2, après ajustement pour l'index pondéral. Le risque relatif était de 0,64 (IC à 95 % : 051 à 082 ; $p = 0,003$) pour ceux qui pratiquaient un exercice « vigoureux » au moins une fois par semaine par rapport à ceux qui faisaient moins d'exercice.

Dans l'étude de Da Qing (125), 577 intolérants au glucose (selon les critères OMS) ont été randomisés en 4 groupes : régime seul, exercice physique seul, exercice physique + régime, groupe contrôle. À 6 ans, l'incidence cumulée du diabète était significativement ($p < 0,05$) augmentée dans le groupe contrôle : 67,7 % *versus* 43,8 % groupe régime seul, 41,1 % groupe exercice physique seul, 46 % groupe régime + exercice. L'incidence cumulée ne différait pas significativement entre les 3 groupes interventions. La réduction du risque de développer un diabète a été de 31 % sous régime seul ($p < 0,03$), de 46 % sous exercice physique seul ($p < 0,0005$), et de 42 % sous régime + exercice physique ($p < 0,005$) pour les trois groupes après ajustement pour l'index pondéral et la glycémie à jeun. L'exercice physique de loisirs était évalué en unités (*Tableau 6*), et les sujets assignés au groupe

exercice physique étaient encouragés à augmenter leurs activités d'au moins 2 unités par jour chez ceux de moins de 50 ans indemnes d'atteinte cardio-vasculaire ou de problèmes articulaires.

L'étude prospective de Lynch (126) menée chez 897 Finlandais attribuait à l'effort physique un score et une quantité d'unités métaboliques spécifiques (MET) assignée à chaque type d'activité. Le MET donne une indication relative de l'intensité de l'activité : par exemple, un sujet qui marchait étant essoufflé et suant un peu a un score de 6 MET ; la marche sans essoufflement sans sueurs de 3 MET. Après ajustement pour l'âge, les valeurs de glycémie, l'IMC, les triglycérides, les antécédents familiaux de diabète et la consommation d'alcool, une activité modérément intense, supérieure à 5,5 MET effectuée pendant au moins 40 minutes par semaine était associée à une réduction de risque d'incidence du diabète de type 2 (RR=0,44 ; 95 % IC : 0,22-0,88). À l'inverse, des activités inférieures à 5,5 MET ne modifiaient pas l'incidence.

Au total, l'exercice physique semble prévenir la survenue du diabète.

Tableau 6. Activité requise pour une « unité exercice physique » (125).

Intensité	Temps (min)	Exercice
Faible	30	Marche lente, prendre le bus, faire ses courses ou le ménage.
Moyenne	20	Marche plus rapide ou descendre l'escalier, bicyclette, danse (lente).
Soutenue	10	Course lente, monter les escaliers, danser le disco, faire du volley ou du tennis de table.
Très soutenue	5	Sauter à la corde, jouer au basket, nager.

II.3. Activité physique et contrôle glycémique

Chez le diabétique, l'impact de l'exercice physique sur le contrôle glycémique est controversé, peut-être du fait de l'intensité insuffisante de l'exercice physique préconisé dans certaines études pour qu'un quelconque effet soit observé, mais aussi parce que mesures diététiques et exercice sont souvent intriqués. On peut néanmoins citer les études suivantes en faveur d'un meilleur contrôle glycémique avec une activité physique :

- une baisse de la glycémie de 36 % était observée après une semaine d'activité physique intense chez 7 hommes diabétiques, indépendamment de leur perte pondérale (127) ;
- l'hémoglobine glyquée chutait de 15 % parmi 5 hommes diabétiques après 6 semaines d'une activité physique modérée pratiquée 30 minutes 3 fois par semaine (128) ;
- des femmes diabétiques très mal contrôlées, obèses, voyaient leur hémoglobine glyquée chuter de 12,8 à 10,2 % après 18 semaines d'activité physique une fois par semaine couplée à un régime, avec malheureusement une détérioration secondaire de l'équilibre glycémique qui retournait à son état initial après un an (129).

Si les études d'interventions sur une plus longue période sont plus rares, l'une d'entre elles menée sur 18 mois semblait témoigner de l'amélioration de l'équilibre glycémique : ainsi, 76 volontaires (dont 70 terminent l'étude) ont été assignés soit à un régime, soit à l'exercice, soit à une prise en charge combinée régime et exercice, ou ont constitué un groupe contrôle. L'HbA1c dans le groupe régime plus exercice s'améliorait de 1,48 % par rapport au groupe

contrôle ($p < 0,05$). À noter qu'il n'y a pas eu de différence significative dans le groupe exercice seul ou dans le groupe régime seul (130).

II.4. Effets bénéfiques de l'exercice physique sur la perte de poids chez le sujet diabétique de type 2

La plupart des études d'intervention en obésité associent exercice physique à un régime diététique si bien qu'il est difficile de faire la part de l'exercice physique dans l'amaigrissement. Chez le sujet diabétique, aucune étude ne permet de dire qu'un exercice physique régulier seul entraîne une perte de poids (131). Par contre, une modification de la répartition des graisses abdominale ou viscérale peut survenir en dépit de l'absence de perte pondérale. Vingt-quatre diabétiques de type 2 obèses ont été soumis à un exercice physique intense *versus* placebo. La graisse intra-abdominale a été mesurée par une méthode d'imagerie IRM. Alors que l'IMC restait stable, de l'ordre de 30 kg/m^2 , le pourcentage de graisse viscérale a été réduit de 48 % chez ceux pratiquant l'exercice physique, et ces modifications étaient corrélées à l'amélioration de l'insulinosensibilité ($r = 0,84$; $p = 0,001$). Ainsi, la pratique de l'exercice physique pourrait être bénéfique par le biais d'une réduction de l'insulinorésistance et malgré l'absence de perte de poids (132).

L'activité physique lorsqu'elle est associée aux mesures diététiques tend à limiter voire annuler la baisse de la dépense énergétique de repos communément observée dans les périodes de restriction calorique, réajustement de la thermogenèse qui limite la perte pondérale. Dans une étude (133), 78 obèses adultes ont été randomisés en 3 groupes : un groupe contrôle (C, régime seul), un groupe régime + exercice libre (D, exercice librement choisi à effectuer 30 min par jour), un groupe régime + exercice programmé (P, exercice imposé et dont l'intensité était augmentée durant la durée de toute l'étude). Les apports énergétiques étaient de 1 200, 1 500 ou 1 800 kcal/j. Les patients étaient soumis à l'un de ces apports en fonction de leur poids idéal. À 12 semaines, la dépense énergétique de repos était significativement augmentée ($p < 0,05$) dans le groupe P ($10 \pm 9\%$) par rapport au groupe contrôle ($2 \pm 9\%$). La dépense énergétique de repos était augmentée de $4 \pm 7,19\%$ dans le groupe D.

Il a d'autre part été analysé dans le chapitre diététique l'intérêt d'associer une activité physique au régime pour améliorer l'observance. Le groupe de travail rappelle que les recommandations françaises (13) pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité ont souligné l'intérêt de l'activité physique dans le traitement de l'obésité et la prévention d'une reprise de poids, la question n'étant pas celle de l'intérêt de l'activité physique mais de ses modalités. Le *tableau 7* résume les recommandations pragmatiques proposées à cet égard.

Tableau 7. Conseils aux sujets obèses pour augmenter l'activité physique dans la vie quotidienne.

- Marcher est nécessaire pour contrôler votre poids.
 - Déplacez-vous à pied : objectif 30 min minimum de marche rapide par jour.
 - Marchez lors de votre trajet pour vous rendre au travail ou dans les magasins.
 - Si vous utilisez le bus, descendez à un arrêt avant votre station.
 - Utilisez les escaliers à la place de l'ascenseur ou des escaliers mécaniques.
 - Évitez de rester assis pendant des périodes prolongées.
 - Si vous avez un jardin, passez plus de temps à y travailler.
 - Si vous avez un chien, promenez-le plus souvent et plus longtemps.
-

II.5. Effets bénéfiques de l'exercice physique sur la sphère cardio-vasculaire

II.5.1. Chez le sujet non diabétique

Des études épidémiologiques convergentes concluent à une baisse de la mortalité globale chez ceux pratiquant régulièrement une activité physique et ayant une bonne capacité cardio-respiratoire. Une association entre le degré d'activité physique, le risque de maladies cardio-vasculaires, ou la mortalité est observée dans différentes études de cohortes (134) (135). L'activité physique est inversement corrélée au risque coronarien. Une activité physique réduite, une altération de la capacité cardio-respiratoire sont 2 facteurs de risque indépendants d'atteinte coronarienne chez l'homme (136).

Dans 2 méta-analyses qui ont attribué des scores aux études prises en compte en fonction de leur qualité, le risque relatif d'atteinte coronarienne dans le groupe ayant une activité physique réduite par rapport au groupe ayant une activité physique élevée est de 1,8 pour un score de bonne qualité, alors qu'il est nul pour un score de mauvaise qualité (137) (138).

Dans l'analyse de 22 essais randomisés visant à évaluer l'impact de l'exercice physique au décours d'un infarctus du myocarde qui ont inclus 4 554 patients, il n'a pas été possible de préciser la part de l'exercice physique dans la baisse de la mortalité globale de 20 % observée dans le groupe ayant subi une réadaptation cardio-vasculaire par rapport au groupe ayant subi un traitement conventionnel (139).

Signalons encore une étude ayant montré qu'une activité physique soutenue comparée à une activité physique faible était associée à une réduction de risque de décès de 23 % (95 % IC, 4-42 ; p = 0,015) : étude rétrospective sur 10 ans, 10 269 hommes, index d'activité physique exprimé en calories par semaine : marcher 1,6 km équivaut à 100 calories, grimper 100 marches à 40 calories, les activités sportives étaient estimées en fonction de leur intensité à 5, 7,5, ou 10 calories par minute. Les sports étaient ensuite classés en fonction « d'équivalents métaboliques », un « équivalent métabolique » étant défini par la dépense énergétique sur une minute. Un exercice « vigoureux » est défini par un équivalent métabolique $\geq 4,5$ (140).

Des études prospectives d'observation, d'intervention primaire, de cohortes, et des essais randomisés contrôlés témoignent des effets bénéfiques de l'exercice physique sur la baisse des chiffres tensionnels chez les sujets hypertendus (134). La baisse des chiffres tensionnels est directement proportionnelle à la qualité des études, et est de l'ordre de 6 à 7 mmHg pour les pressions systoliques et diastoliques de repos (141). Une méta-analyse qui comporte 9 études randomisées contrôlées confirme ces chiffres (142).

II.5.2. Chez le diabétique

Les études faisant le lien entre atteinte cardio-vasculaire et activité physique chez le diabétique sont rares.

Une étude de 19 diabétiques de type 2 (143) âgés en moyenne de 50 ans et de 16 sujets contrôles non diabétiques non appariés pour l'index pondéral a montré une altération significative de la fonction cardio-respiratoire chez les diabétiques lors de l'exercice physique, évaluée par la mesure de la consommation en oxygène. Cependant, il est difficile d'interpréter ces données en l'absence de randomisation, quand on sait que la consommation en oxygène est tributaire de l'index pondéral, du sexe, de l'âge, du tabagisme, y compris chez les diabétiques (144) (étude rétrospective 500 patients}.

Il n'y a pas à notre connaissance d'étude établissant une relation directe entre événements cardio-vasculaires et exercice physique chez le diabétique, notamment vis-à-vis de la mortalité (73). Par contre, une altération de la consommation en oxygène était significativement associée à la survenue d'une rétinopathie, d'une néphropathie et d'une neuropathie chez des diabétiques de type 2 indemnes d'atteinte coronaire, suggérant une relation possible entre atteinte microvasculaire et capacité respiratoire à l'exercice, sans qu'il soit possible d'en expliquer le mécanisme (145).

L'exercice physique a amélioré les chiffres tensionnels des diabétiques de type 2 normotendus lors d'une étude prospective contrôlée menée chez 16 diabétiques bien contrôlés sur le plan glycémique soumis pendant 3 mois à un exercice en aérobie correspondant à une fréquence cardiaque de 50-70 % de la fréquence cardiaque maximale pendant 30 à 45 minutes, complété de 90 minutes d'échauffement, de relaxation et de stretching. Le groupe contrôle comportait 13 sujets non diabétiques appariés pour l'âge et le sexe. Les variations significatives des pressions artérielles systoliques et diastoliques sont survenues indépendamment des variations pondérales et du contrôle glycémique (146). Il n'y a pas à notre connaissance d'étude publiée sur l'impact de l'exercice physique chez les diabétiques de type 2 hypertendus.

Sur le plan de la relation exercice physique et lipides, une baisse significative des triglycérides plasmatiques de 20 % ($p < 0,05$) et une augmentation du HDL-cholestérol de 23 % ($p < 0,001$) a été observée dans l'étude de Lehmann (146). Une heure de bicyclette 2 fois par semaine à une VO_2 max de 60 % sur une période de 6 mois chez 19 diabétiques de type 2 permet une baisse du taux des triglycérides plasmatiques, une baisse du rapport du LDL-cholestérol /HDL-cholestérol significatives mais dépendantes de la perte pondérale et non de l'exercice physique en lui-même (147) (étude ouverte non contrôlée). La baisse des triglycérides plasmatiques a également été constatée chez 40 diabétiques soumis à 45 minutes d'exercice physique 3 fois par semaine pendant 12 semaines par rapport aux taux mesurés dans un groupe contrôle de diabétiques poursuivant leur activité habituelle (non randomisé) (148). Toutes ces études ont cependant eu lieu sur une courte période et sur un petit échantillon de patients sélectionnés.

II.5.3. Mécanismes physiopathologiques

De nombreux travaux, bien résumés dans différentes revues générales (149) (134) (150), ont analysé les mécanismes physiopathologiques contribuant à l'amélioration métabolique et cardio-vasculaire. Nous ne les détaillerons pas ici. L'amélioration de l'insulinosensibilité apparaît, parmi d'autres, comme un paramètre important.

II.6. Les contre-indications et les limites

Les complications associées à l'exercice physique incluent les événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, arythmies, mort subite), des lésions osseuses et des tissus mous, une progression de l'atteinte rétinienne (73).

De ce fait, l'exercice physique (d'une certaine intensité) est habituellement déconseillé aux diabétiques ayant une cardiopathie, une rétinopathie proliférative, des lésions des membres inférieurs susceptibles de s'aggraver, une hypertension artérielle mal contrôlée, une neuropathie végétative, une protéinurie qui peut s'aggraver sous l'influence de l'exercice (151) (152) (153).

La réponse cardio-vasculaire à l'exercice du diabétique de type 2 est différente de celle du non-diabétique. Cent huit diabétiques et 112 sujets non diabétiques contrôles appariés pour l'âge, le sexe, la condition physique et la présence d'une hypertension artérielle soumis à des tests évaluant la neuropathie autonome ont des pressions artérielles significativement plus basses durant l'effort et le temps de récupération de leur fréquence cardiaque initiale est plus long (154).

Aucun excès de mortalité n'est signalé sur 12 ans chez des intolérants au glucose inclus dans un programme de prévention basé sur une intervention diététique et une majoration de l'exercice physique. Les sujets étaient des diabétiques âgés de 60 ans et le pourcentage de décès a été le même dans le groupe intolérants soumis aux modifications de style de vie (MSV) et dans le groupe contrôle ayant une tolérance glycémique normale (courbe de survie de Kaplan Meyer). La mortalité dans le groupe des sujets MSV a été significativement plus basse que celle des intolérants poursuivant leurs activités habituelles ($p = 0,009$) Néanmoins, il s'agissait d'intolérants au glucose et non de diabétiques, et la mortalité des intolérants actifs restait inférieure à celle des diabétiques ($p = 0,0001$) (155).

- En ce qui concerne les différentes complications liées au diabète, même si elles sont à la limite du propos de ces recommandations, les précautions et/ou contre-indications suivantes d'une activité sportive doivent être rappelées : en cas de rétinopathie, les sports violents sont contre-indiqués (boxe, sport pratiqué en anaérobiose. Ceux-ci sont précisés en fonction de l'atteinte rétinienne (*Tableau 8*) (152).
- En cas de neuropathie périphérique, les pieds sont à risque et une évaluation précise de la sensibilité au moyen d'un monofilament est recommandée (151,152). L'hygiène des pieds doit être parfaite, les chaussures adaptées, les pieds surveillés (151).
- En cas de cardiopathie ou neuropathie autonome, une évaluation préalable de l'état clinique est nécessaire. Une épreuve d'effort peut être discutée, fonction du nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire et de la durée d'évolution du diabète, si l'exercice physique dépasse la simple marche à pied (152). La mise en place de l'exercice physique sera progressive et l'intensité de l'exercice augmenté à chaque séance (151). En cas d'insuffisance coronarienne patente ou d'infarctus du myocarde, une réadaptation à l'effort est à entreprendre (156).
- En cas de protéinurie, il y a trop peu d'arguments dans la littérature pour déconseiller une activité physique. Au stade d'insuffisance rénale chronique, la capacité à l'exercice est réduite et les exercices « vigoureux » impossibles, ce qui « autolimité » l'activité (152).
- Dans toutes les situations où l'activité physique est limitée par une pathologie, les activités de loisirs seront conseillées (marche, jardinage, pétanque, bricolage) (151).
- Dans le cas où des sulfamides hypoglycémiantes sont prescrits, il peut être nécessaire de réduire les doses (153).

Tableau 8. Limitation de l'activité physique en cas de rétinopathie diabétique (152).

Stade la rétinopathie	Activité acceptable	Activité déconseillée	Réévaluation de la rétinopathie
Absente	Selon le bilan médical	Selon le bilan médical	12 mois
Non proliférante et bénigne	Selon le bilan médical	Selon le bilan médical	6 à 12 mois
Non proliférante et modérée	Selon le bilan médical	Exercice qui élève la TA	4 à 6 mois
Non proliférante et sévère	Selon le bilan médical	Exercice qui élève la TA de façon importante : manœuvre de valsalva, boxe, sports de compétitions.	2 à 4 mois Peut nécessiter une chirurgie au laser.
Proliférante	Faible impact Condition cardio-vasculaire Nage, marche Faible, impact aérobic, vélo d'appartement, exercices d'endurance.	Exercice fatigant : faire des haltères, course à pied, sport à dominance aérobic, sports de raquettes, jouer de la trompette.	1 à 2 mois Peut nécessiter une chirurgie au laser.

II.7. Quel type d'activité physique proposer ?

En préalable, il faut s'interroger sur l'efficacité de « prescrire » une activité physique car il n'y a à notre connaissance aucune étude qui évalue l'observance des patients aux « prescriptions » d'exercice physique. La conception des études ne permet pas de définir le pourcentage réel de la population qui a accepté d'entrer dans l'étude. Ceux qui ont refusé, les perdus de vue, ceux dont l'observance est médiocre ne sont pas toujours pris en compte dans les analyses finales. Les échantillons sélectionnés pour les études ne sont pas représentatifs de la population générale : les sujets âgés, victimes de pathologies handicapant leurs déplacements font rarement l'objet d'études (157).

Cette réserve faite, une augmentation graduelle de l'activité physique intégrée au style de vie devrait faire partie intégrante du protocole de traitement de tout diabétique de type 2. Rappelons à cet égard l'importance des conseils d'activité physique dans la vie quotidienne, synthétisés dans le *tableau 7* au paragraphe II.4. Par contre, l'introduction d'un programme d'exercice vigoureux requiert une anamnèse et un examen physique détaillés, et la pratique d'un électrocardiogramme d'effort chez les plus de 45 ans est discutée (153) (73).

II.7.1. Durée

En pratique, 5 à 10 minutes d'échauffement préalable en aérobiose et une phase de 5 à 10 minutes après l'effort d'exercice physique modéré sont généralement conseillés (153) (151) (152). La durée de la séance d'activité physique proprement dite oscille entre 30 et 45 minutes.

II.7.2. Intensité et type d'exercice

L'intensité de l'exercice est évaluée en fonction de la VO_2 max. En théorie, la mesure de la VO_2 max se pratique lors d'un test ergométrique. La fréquence cardiaque et la pression artérielle sont mesurées au repos. Le sujet est soumis à une charge initiale de 1 watt/kg de poids jusqu'à ce que la fréquence cardiaque se stabilise. Toutes les trois minutes, la charge

augmente de 25 watts, le sujet pédalant sur un vélo de façon constante. La fréquence cardiaque maximale est calculée de la façon suivante :

Fréquence cardiaque maximale = 220 - âge du sujet.

Définir à quelle intensité l'exercice physique doit être prescrit repose sur des considérations observées chez les sujets non diabétiques et diabétiques. Chez le sujet non diabétique, 50 minutes par jour d'une activité physique de loisirs dite modérée (marche, jardinage, bricolage) sont bien acceptées et permettent une réduction de mortalité globale, de mortalité cardio-vasculaire et de mortalité coronarienne par rapport à celles observées dans la cohorte qui fait moins de 15 minutes d'exercice de ce type, ou qui ne fait pas d'exercice du tout (158). Chez le sujet diabétique, l'intensité de l'exercice physique préconisée dans les études oscille généralement entre 50 et 70 % de la VO₂ max. Dès 30 %, une amélioration de l'insulinosensibilité peut être constatée (159). Un exercice à VO₂ max de 50 ou 70 % pendant 7 jours ne suffit parfois pas à améliorer l'insulinosensibilité chez des diabétiques de type 2 obèses (160). Un exercice physique à une VO₂ max à 80 % peut induire un déséquilibre glycémique chez le diabétique de type 1 (161) mais il n'y a pas à notre connaissance d'études comparables chez le diabétique de type 2.

Il est très difficile d'apprécier dans les études quel type d'exercice physique est pratiqué, même s'il s'agit le plus souvent de marche sur tapis roulant, ou de vélo.

Une classification de l'exercice physique basée sur un exercice effectué pendant une heure qui établit une correspondance entre la fréquence cardiaque maximale, la VO₂ max et l'intensité de l'exercice peut être utilisée (*Tableau 9*). Dans ce cas, la fréquence cardiaque maximale est égale à 220 - âge du sujet (152).

Tableau 9. Classification de l'intensité de l'exercice physique basée sur un exercice physique ayant duré 1 heure.

Intensité	VO ₂ max (%)	Fréquence* cardiaque maximale (%)
Très légère	< 20	< 35
Légère	20 – 39	35 – 54
Modérée	40 – 59	55 – 69
Dure	60 – 84	70 – 89
Très dure	> 85	> 90
Maximale [†]	100	100

* Fréquence cardiaque maximale = 220 - âge ; [†]les valeurs maximales sont la valeur moyenne observée lors d'un exercice maximal réalisé par des sujets en bonne santé.

L'étude de Da Qing (125) détaillée au paragraphe II.2. est fondée sur l'augmentation d'1 unité par jour d'exercice physique de loisirs (et si possible 2 unités par jour chez des sujets de moins de 50 ans et indemnes de signe d'insuffisance coronarienne ou d'affection rhumatismale patente) (*Tableau 6*). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence des cas de diabète chez des sujets ayant une intolérance au glucose en fonction de la pratique ou non d'un exercice physique, et non pas d'évaluer l'intérêt de l'exercice physique chez les diabétiques.

La prescription du type de sport repose donc sur un consensus, plus que sur des études menées à cet effet. Ce sont généralement les sports d'endurance qui sont privilégiés : marche, cyclisme, natation, golf, ski de fond, voile, jogging. À l'inverse, les sports en anaérobiose, c'est-à-dire contre résistance comme l'haltérophilie, la musculation, peuvent avoir des conséquences néfastes cardio-vasculaires et orthopédiques (151).

Une réadaptation à l'effort est suggérée avant de pratiquer un exercice physique intense (c'est-à-dire ceux qui occasionnent une VO_2 max supérieure à 80 %, comme le sprint par exemple).

La fréquence de l'activité physique souhaitable est également difficile à préciser, celle-ci allant suivant les auteurs de 2 ou 3 séances par semaine à 1 séance par jour ! (148) (160) (162). Deux ou 3 séances par semaine sont généralement conseillées (151) (152).

Rappelons une nouvelle fois qu'en dehors d'une activité sportive, des conseils simples d'augmentation de l'activité physique dans la vie quotidienne sont utiles et qu'il s'agit des seuls conseils réalistes chez une majorité des patients diabétiques de type 2.

II.8. L'éducation à une reprise d'activité

Le premier temps de cette éducation reste le diagnostic éducatif réalisé au cours des premières consultations et réévalué régulièrement. Les objectifs de cette formation peuvent être :

- identifier l'idée que se fait le patient de l'activité physique (163) ;
- apprécier sa pratique ;
- faire exprimer par le patient ses craintes éventuelles de pratiquer une quelconque activité physique ;
- amener le patient à reconnaître l'effet hypoglycémiant de l'activité physique (ses aspects bénéfiques face au traitement).

À l'issue de sa formation, le patient doit donc être capable de :

- identifier une activité physique efficace qui lui plaît et qui est adaptée à sa situation ;
- réaliser cette activité physique régulièrement ;
- adapter son alimentation à son activité physique du jour.

Les méthodes utilisées pour faciliter l'observance peuvent être :

- la mise en situation avec une séance de gymnastique (pourquoi pas familiale) (108) ou une randonnée en groupe. Une prise de pouls ou une mesure de la glycémie capillaire avant et après l'exercice permet de concrétiser la valeur de celui-ci (on peut utiliser également au besoin un pulsionètre, un podomètre, un tensiomètre) ;
- la discussion sur les difficultés et les obstacles à la réalisation de l'activité physique (en colloque singulier, en famille, en groupe de patients).

Recommandations

Une activité physique adaptée aux possibilités de chaque patient est recommandée chez le diabétique de type 2 car elle contribue à une amélioration de la situation métabolique (insulinosensibilité, niveau glycémique, pression artérielle, profil lipidique, etc.) et pourrait être utile pour le contrôle du poids (grade C).

En raison du caractère transitoire de ces améliorations, il faut que l'activité physique soit régulière. Une première recommandation, applicable à tous, est d'augmenter le niveau d'activité physique dans la vie quotidienne (marche d'un pas soutenu plutôt que

déplacements en voiture, escaliers plutôt qu'ascenseurs, etc.) et au cours des loisirs (accord professionnel).

La pratique d'une activité sportive est recommandée dans les cas où elle est applicable. Les sports suivants sont conseillés : randonnée, jogging, cyclisme, natation, golf, ski de fond. Une durée d'exercice de 30 à 60 minutes à raison de 2 ou 3 fois par semaine est souhaitable (grade C). Il convient de dépister au préalable une atteinte rétinienne, une atteinte coronarienne ou une atteinte des pieds.

III. STRATEGIE THERAPEUTIQUE D'ENSEMBLE POUR OBTENIR ET MAINTENIR UN BON CONTROLE GLYCEMIQUE

La stratégie thérapeutique recommandée dans ce chapitre par le groupe de travail s'appuie sur l'argumentaire développé dans les chapitres précédents, notamment sur les résultats de l'UKPDS, sur les recommandations de l'ANAES pour « le suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications » (1), et sur les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour « le traitement médicamenteux du diabète de type 2 » (5).

III.1. Définition des objectifs glycémiques

La stratégie thérapeutique a comme objectif d'atteindre puis de maintenir un bon contrôle glycémique, défini par la valeur de HbA1c, mesurée tous les 3 à 4 mois. Rappelons les critères recommandés du bon contrôle glycémique (1) :

- objectif optimal : $HbA1c \leq 6,5 \%$;
- mauvais contrôle, impliquant, sauf chez le sujet âgé, une modification du traitement : $HbA1c > 8 \%$ sur 2 contrôles successifs ;
- contrôle « acceptable » justifiant sans l'imposer une modification du traitement après appréciation par le clinicien du rapport avantages/inconvénients du changement de traitement envisagé : HbA1c comprise entre 6,6 et 8 %.

La définition de ces objectifs glycémiques appelle, en s'appuyant sur l'argumentaire des chapitres précédents, les recommandations suivantes.

III.2. Première étape du traitement, les mesures non médicamenteuses

Les modalités en ont été précisées aux chapitres I et II.

Recommandations

Dans une première étape du traitement, il est recommandé de donner des conseils individualisés pour une diététique et pour une activité physique appropriées, sans médications hypoglycémiantes associées.

Il n'est pas nécessaire de prescrire des hypoglycémiantes oraux si l'HbA1c est $\leq 6,5 \%$ sous régime seul.

Certains experts du groupe de travail ont fait valoir l'intérêt à leurs yeux d'une prescription des hypoglycémiantes oraux, en monothérapie ou en association, à un stade très précoce du déséquilibre glycémique, voire au stade de l'intolérance au glucose, autrement dit pour des valeurs de HbA1c comprises entre 6 et 6,5 %. Cette attitude se justifie par l'absence de « seuil » de HbA1c dans l'analyse épidémiologique de l'UKPDS (115) en dessous duquel il n'y aurait plus de corrélation entre HbA1c et développement des complications micro et macrovasculaires de la maladie. D'ailleurs, une étude à très court terme suggère une bonne

efficacité sur le niveau glycémique d'une association à petites doses de glibenclamide et de metformine prescrite à un stade précoce du déséquilibre glycémique (164).

Cette attitude très interventionniste est cependant apparue comme insuffisamment validée dans la littérature à la majorité des membres du groupe de travail pour être proposée comme recommandation. Cette attitude pourrait être évaluée dans un protocole de recherche clinique dessiné à cet effet.

III.3. Deuxième étape du traitement, la monothérapie orale

La discussion précédente au sein du groupe de travail montre en tout cas pourquoi le seuil d'intervention de HbA1c > 6,5 % à 2 reprises sous régime seul peut (doit ?) être retenu pour la prescription des hypoglycémisants oraux. La prescription d'insuline à ce stade est une possibilité qui a démontré être bénéfique en termes de contrôle glycémique et de morbi-mortalité dans l'UKPDS (115), elle ne se heurte donc à aucun obstacle de principe mais elle est génératrice de prise de poids potentielle et d'un risque hypoglycémique, elle est généralement moins bien acceptée des patients et il n'est donc pas habituel de la proposer sans avoir d'abord fait l'essai d'un traitement oral.

La progressivité naturelle du diabète de type 2 (*voir supra*) et l'observance médiocre du traitement hygiéno-diététique (*voir supra*) expliquent que la grande majorité des patients relève, dans un délai variable, de la prescription d'hypoglycémisants oraux.

Conformément à ce qui a été évalué dans l'UKPDS (115), il est habituel de commencer par une monothérapie. La prescription d'une bithérapie d'emblée a été évoquée par certains experts mais n'a pas été retenue par le groupe de travail, sauf dans le cadre de protocoles de recherche clinique, faute d'avoir fait l'objet d'une quelconque évaluation à moyen/long terme.

Le choix de la monothérapie initiale repose sur l'évaluation au cas par cas du rapport bénéfices/inconvénients des différentes indications disponibles. L'analyse des bénéfices et des inconvénients de ces thérapeutiques, sur laquelle s'appuient les recommandations qui suivent, figure dans l'*annexe II*.

Recommandations

Dans une deuxième étape du traitement, il est recommandé de prescrire une thérapeutique hypoglycémisante orale en cas d'échec du régime seul si l'HbA1c sous régime seul est > 6,5 % sur deux contrôles successifs effectués à 3-4 mois d'intervalle.

Il est recommandé de prescrire dans un premier temps une monothérapie orale, autrement dit de ne pas associer d'emblée deux classes d'hypoglycémisants oraux (accord professionnel). La place éventuelle d'une bithérapie initiale, associant deux classes d'hypoglycémisants oraux chacune prescrite à faibles doses, n'a pas été évaluée.

- **En cas de surpoids important avec un IMC \geq 28 et si la fonction rénale est normale ou peu perturbée (clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft > 60 ml/min), la metformine est généralement recommandée du fait d'un avantage dans cette éventualité pour prévenir les différents événements liés au diabète (grade A).**
- **En cas de surpoids modéré (IMC < 28) ou chez les patients à poids normal, le choix de la monothérapie initiale est laissé à l'appréciation du clinicien, à la lumière du rapport avantages/risques des médicaments disponibles, metformine, sulfamides**

hypoglycémiants ou autres insulinosécrétagogues (repaglinide), inhibiteurs des alpha-glucosidases (grade A).

À l'intérieur de chaque classe thérapeutique, des différences, notamment de pharmacocinétique pour les sulfamides et autres insulinosécrétagogues, peuvent orienter la prescription. Chez le sujet âgé, les sulfamides hypoglycémiants à demi-vie longue et ceux à forme galénique de type libération prolongée seront évités en raison du risque hypoglycémique. La posologie d'un sulfamide hypoglycémiant doit être lentement progressive (accord professionnel).

III.4. Troisième étape du traitement, les bithérapies orales

L'argumentaire en *annexe II* a analysé les points suivants sur quoi s'appuient les recommandations concernant les bithérapies orales :

- fréquence de survenue des « échecs secondaires » du traitement oral compte tenu de la progressivité évolutive de la maladie ;
- efficacité hypoglycémiante globale des inhibiteurs des alpha-glucosidases légèrement inférieure à celle des sulfamides hypoglycémiants ou de la metformine ;
- meilleure efficacité hypoglycémiante des associations comparées aux monothérapies correspondantes ;
- absence de validation dans la littérature pour les trithérapies orales ;
- il convient d'y ajouter le point de vue (accord professionnel) du groupe de travail concernant le remplacement par de la metformine en monothérapie d'un sulfamide devenu inefficace alors même qu'il est employé à doses maximales ou vice versa. La littérature est très pauvre sur ce sujet mais suggère dans des études dont ce n'était cependant pas l'objet principal qu'une telle substitution est inefficace. Il s'agit d'études comparant différentes monothérapies à différentes bithérapies, généralement chez des patients en échec de monothérapie au moment de l'inclusion. Lorsque les patients sont en échec d'une monothérapie orale, le bras metformine seule, sulfamides seuls ou glitazone seule de ces études montre que la valeur de HbA1c en cours d'étude reste à son niveau initial, autrement dit ne s'améliore pas ou même continue de se dégrader, alors que le bras bithérapie des études montre une amélioration de l'HbA1c ;
- dans le même esprit, le remplacement d'un sulfamide ayant échoué par un autre est généralement inefficace, la composition des comprimés (poids de substance active par comprimé) compensant au moins en partie, comme discuté en *annexe II*, la différence de puissance hypoglycémiante des produits ;
- une monothérapie à posologie maximale est conseillée par le groupe de travail avant d'envisager une bithérapie en cas d'échec. La place éventuelle des bithérapies, chaque composant étant faiblement dosé, n'a pas été évaluée. Cependant, l'hypothèse selon laquelle le mécanisme physiopathologique du diabète de type 2 associerait une insulino-résistance à un déficit de l'insulinosécrétion rend les bithérapies prescrites d'emblée intéressantes à évaluer.

Recommandations

Dans une troisième étape du traitement, en cas d'échec primaire ou secondaire de la monothérapie orale initiale, il est recommandé de prescrire une bithérapie orale, autrement dit d'associer entre elles deux classes d'hypoglycémiants (grade A).

Avant de prescrire une bithérapie orale, il convient d'avoir majoré la posologie de la monothérapie jusqu'à la dose optimale, à savoir la dose maximale de l'AMM, sous réserve de la tolérance (accord professionnel).

Une bithérapie orale est conseillée lorsque l'HbA1c est > 6,5 % sur deux contrôles successifs effectués à 3-4 mois d'intervalle sous monothérapie orale à posologie optimale, elle est recommandée lorsque l'HbA1c est > 8 %, sous monothérapie orale à posologie optimale (accord professionnel).

Le remplacement d'une monothérapie insuffisamment efficace par une autre monothérapie, avant de s'orienter vers une bithérapie, est conseillé dans deux circonstances (accord professionnel) :

- le remplacement de la metformine par un sulfamide ou vice versa est utile lorsque des effets secondaires empêchent d'atteindre la dose maximale de l'AMM ;
- en cas d'échec d'un inhibiteur des alpha-glucosidases, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant ou de la metformine en monothérapie, en remplacement de l'inhibiteur des alpha-glucosidases, avant de s'orienter vers une bithérapie orale.

Le choix de la bithérapie orale, sulfamides/metformine, sulfamides/inhibiteurs des alpha-glucosidases, metformine/inhibiteurs des alpha-glucosidases, est laissé à l'appréciation du clinicien à la lumière des rapports bénéfices/risques des différentes médications. La bithérapie sulfamides/metformine, chaque médication à posologie optimale, représente le traitement oral maximal (accord professionnel).

La place éventuelle d'une trithérapie associant sulfamides, metformine et inhibiteur des alpha-glucosidases n'a pas été évaluée.

III.5. Quatrième étape du traitement, la mise à l'insuline

L'insulinothérapie est la dernière arme thérapeutique qu'on puisse proposer en cas d'échec, primaire ou secondaire, d'une bithérapie orale maximale à atteindre les objectifs d'HbA1c.

Chaque année, 5 à 10 % des diabétiques de type 2 deviennent ce qu'il est convenu d'appeler insulinorequérants. Les mécanismes responsables sont mal identifiés, *a priori* en rapport avec l'aggravation progressive de la maladie analysée en *annexe II* : la détérioration de l'insulinosécrétion est probablement impliquée, associée à l'insulinorésistance (8). Une altération franche de la sécrétion insulinique est observée chez 30 % des diabétiques insulinorequérants (165).

III.5.1. Définition du diabète de type 2 insulinorequérant

Le traitement oral maximal est habituellement défini par l'association de sulfamides hypoglycémiants puissants à doses maximales (par exemple glibenclamide à 15 mg/j) et de biguanides à doses maximales (metformine à 2 550 mg/j).

La place des inhibiteurs des alpha-glucosidases étant incertaine, une trithérapie ne définit pas le traitement oral maximal (166) (167).

Par exemple, dans la littérature, l'échec est défini par une glycémie à jeun > 7,8 mmol sous glibenclamide et/ou metformine (168), par une glycémie à jeun > 10 mmol et une HbA1C à 7,5 % (166), par une glycémie à jeun > 10 mmol et une HbA1c à 9 % (167) par une

glycémie à jeun > 11 mmol et une HbA1c > 8 % en dépit de 20 mg/j de glibenclamide, 30 mg/j de glipizide avec ou sans addition de metformine (165).

La certitude de l'échec n'est possible qu'en l'absence d'un facteur de décompensation qu'il conviendra de rechercher, et si le régime une fois réévalué est bien conduit (3).

Recommandations

Dans une quatrième étape du traitement, en cas d'échec de la bithérapie orale maximale, la mise à l'insuline est recommandée, sauf cas particuliers. L'indication d'une insulinothérapie est donc recommandée lorsque l'HbA1c est > 8 % sur deux contrôles successifs sous l'association de sulfamides/metformine à posologie optimale, elle est laissée à l'appréciation par le clinicien du rapport bénéfices/inconvénients de l'insulinothérapie lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,6 et 8 % sous la même association. Dans les deux cas, la diététique aura au préalable été réévaluée et un facteur intercurrent de décompensation aura été recherché (accord professionnel).

III.5.2. Modalités de l'insulinothérapie

Ainsi définie l'indication habituelle de la mise à l'insuline du diabétique de type 2, il faut en envisager les modalités. Certains points ont déjà été analysés en *annexe II*, notamment les associations insulinothérapie conventionnelle et hypoglycémisants oraux ou encore l'avantage de la modalité dite « *bed time* », notamment en association à la metformine, vis-à-vis du risque de prise de poids.

— *Y a-t-il un intérêt à la pratique des « cures transitoires d'insuline » ?*

L'objectif théorique d'une cure transitoire d'insuline serait de lever la glucotoxicité, autrement dit de restaurer partiellement l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité, par la restauration de la normoglycémie. Les données de la littérature sont peu nombreuses. Quatre études (169) (170) (171) (172) ont été identifiées. Il s'agit de séries de cas. L'absence de groupe contrôle, le petit nombre de patients inclus (de 13 à 75), l'absence de données en terme de morbi-mortalité en limitent les conclusions.

- Dans une étude (169), 13 patients avaient un diabète inaugural non contrôlé par le régime seul (glycémies à jeun aux alentours de 12 mmol, hémoglobine glyquée à 11 %). Ils ont été traités pendant 2 semaines par de l'insuline administrée par perfusion sous-cutanée. À 6 mois, 9 étaient contrôlés (glycémie à jeun < 7,8 mmol). À 37 mois, seuls 3 patients restaient contrôlés par ce régime seul.
- Dix-neuf diabétiques de type 2, volontaires, âgés en moyenne de 58 ans, obèses, avaient une HbA1c > 11 % et une glycémie à jeun dépassant 2 g/l en dépit d'un traitement oral maximal (glibenclamide : 15 à 20 mg/jour, metformine : 1 à 1,5 g/j). Ils ont été soumis pendant 4 semaines à 2 ou 3 injections d'insuline par jour. Pendant cette période, l'hémoglobine glyquée a chuté à $8,8 \pm 0,2$ %, $p < 0,001$. Quatre semaines après l'arrêt de l'insuline et la reprise des antidiabétiques oraux, la glycémie augmentait à $1,94 \pm 0,11$ g/l ; $p < 0,001$ (même si elles restaient inférieures aux glycémies initiales : $p < 0,01$) (170).
- Cinquante-neuf diabétiques de type 2 échappant au traitement antidiabétique oral maximal ont été soumis à des cures de 10 à 14 jours d'insulinothérapie à la pompe externe. Le suivi a été de 2 ans. Cinq patients ont été perdus de vue. Après 1 an de suivi, le taux de succès était de 25 %. À 2 ans, il n'était plus que de 16,6 % (un succès était défini par une glycémie à jeun < 7,8 mmol et une hémoglobine glyquée < 8 %) (171).

- Soixante-quinze diabétiques de type 2 ayant une sécrétion d'insuline endogène relativement préservée mais échappant au traitement antidiabétique oral maximal ont bénéficié d'une insulinothérapie sous-cutanée intensive transitoire de 10 jours. Huit sur 75 patients n'ont pas fini l'étude. Les patients étaient considérés comme étant en rémission lorsque la glycémie à jeun était $< 1,40$ g/l ou l'hémoglobine glyquée < 8 %. À 1 an, 40 % étaient en rémission, 21 % (14/67) à 2 ans. Plus de la moitié des échecs étaient survenus dans les 3 premiers mois (172).

Au total, au vu de ces données, l'intérêt de « cures transitoires » d'insuline dans le traitement du diabète de type 2 reste à démontrer.

La mise transitoire à l'insuline lors d'un déséquilibre lié à un facteur intercurrent avec retour aux hypoglycémiantes oraux une fois résolue la prise en charge du facteur de déséquilibre sera abordée au chapitre III.5.3.

— *Avantages et limites du schéma dit bed time : association sulfamides hypoglycémiantes-insuline NPH au coucher ou metformine-insuline NPH au coucher*

Certains aspects de l'argumentaire concernant cette modalité d'insulinothérapie ont déjà été abordés en *annexe II*.

L'étude UKPDS (115) ne permet pas d'évaluer l'intérêt de cette association en terme de morbi-mortalité et il n'y a à notre connaissance aucune étude qui permette de déterminer un éventuel bénéfice en terme de morbi-mortalité à l'utilisation de ce schéma. Seuls des critères intermédiaires sont donc utilisés pour valider ou non cette association.

Concernant ces critères intermédiaires, contrôle glycémique, doses d'insuline, prise de poids, le schéma dit *bed time* présente certains avantages, analysés en *annexe II*, sur une insulinothérapie conventionnelle à 2 injections. D'autre part, la comparaison de l'association sulfamides/insuline NPH au coucher à l'association metformine/insuline NPH au coucher est en faveur de cette dernière association (173).

Le groupe de travail considère donc que la modalité d'insulinothérapie dite *bed time* : NPH au coucher combinée à des hypoglycémiantes oraux, en associant de préférence la metformine en cas de surpoids, est affaire d'école, mais que cette modalité d'insulinothérapie est souvent efficace et qu'elle peut constituer une étape intermédiaire entre antidiabétiques oraux prescrits seuls et insulinothérapie seule, cette stratégie pouvant augmenter l'acceptation d'une insulinothérapie chez des patients jusqu'alors sous antidiabétiques oraux seuls.

Faut-il nécessairement associer des hypoglycémiantes oraux pendant la journée à l'insuline NPH au coucher ?

- Dans l'étude VACSDM (Veterans Affairs Cooperative Study on Diabetes Mellitus) (174,175), les 75 patients randomisés dans le groupe dit « intensif » étaient traités par une injection d'insuline le soir ou par insuline au coucher + glipizide ou 2 injections d'insuline ou plus de 2 injections d'insuline. Le choix du traitement était progressif, l'objectif étant la normoglycémie. La mise sous une injection d'insuline le soir s'est accompagnée d'une baisse de l'HbA1c de $9,3 \% \pm 1,8 \%$ à $7,9 \% \pm 1,56$. L'ajout du glipizide chez 66 de ces patients s'est accompagné d'une baisse plus modeste de l'HbA1c à $7,4 \% \pm 0,8 \%$.

- L'instauration d'une insulinothérapie 70/30 au coucher chez 145 sujets obèses en échec d'un traitement par sulfonylurée, mis préalablement puis maintenus sous glimepiride (à une dose titrée jusqu'à 8 mg 2 fois par jour), et comparée à une injection d'insuline au coucher prescrite seule (avec ajustement sur la glycémie à jeun) observe après 24 semaines l'obtention du même contrôle glycémique : 7,7 *versus* 7,6 %. L'obtention du contrôle glycémique a été plus rapide et le pourcentage de patients arrêtant le traitement a été plus faible lors du maintien du glimepiride (3 *versus* 15 % ; $p < 0,01$), tandis que la dose d'insuline a été moindre : 49 *versus* 78 u/j ; $p < 0,001$) (176).

— *Insulinothérapie conventionnelle ou insulinothérapie intensifiée*

Est appelée insulinothérapie conventionnelle un schéma à 2 injections d'insuline par jour et insulinothérapie intensifiée un schéma à 3 injections par jour d'insuline ou plus.

- Dans l'UKPDS (115), le schéma insulinique comportait au départ une seule injection d'insuline ultralente ou intermédiaire. Une insuline dite rapide était ajoutée lorsque la dose quotidienne dépassait 14 unités/jour, ou lorsque la glycémie préprandiale ou du coucher excédait 7 mmol/l. Le bon contrôle glycémique sous insuline, indépendamment des schémas choisis, s'est fait au détriment d'une augmentation du poids et d'une fréquence accrue d'hypoglycémies. Cette étude ne permet cependant pas de privilégier un schéma insulinique à un autre.
- C'est l'étude des Vétérans (175) qui constate que le maintien du contrôle glycémique objectivé par l'hémoglobine glyquée nécessite l'augmentation au fil de l'évolution du nombre d'injections pour 64 % des patients. La baisse de l'HbA1c la plus nette, de -2,4 % par rapport au dosage de base, a été observée lors du passage aux multi-injections. Cette baisse s'est faite au détriment d'un nombre d'hypoglycémies plus élevé, chaque baisse de l'HbA1c de 0,5 % s'accompagnant d'un doublement du nombre d'hypoglycémies.
- Une insulinothérapie à 2 injections par jour a été comparée à une insulinothérapie à 4 injections par jour dans une étude randomisée en *cross over* (177). À 8 semaines, le contrôle glycémique était identique avec 2 ou 4 injections d'insuline. Il s'agissait de diabétiques insuffisamment contrôlés par le régime ou par le traitement antidiabétique oral. Le suivi sur 8 semaines est trop court pour extrapoler ces résultats à long terme.
- Dans une étude prospective (178) randomisée 21 patients obèses mal contrôlés par les antidiabétiques oraux ont été randomisés en 2 groupes, l'un traité par 2 injections d'insuline, l'autre par 3 injections. À 1 an, l'hémoglobine glyquée était identique dans les 2 groupes. Le contrôle nocturne était moins bon sous 2 injections. La satisfaction pour le patient d'avoir un schéma à 2 injections était meilleure ($p < 0,05$).
- L'augmentation du nombre d'injections s'accompagne d'une augmentation parallèle de l'utilisation des bandelettes de surveillance glycémique (179).

Au total, les études qui comparent spécifiquement le nombre d'injections d'insuline nécessaire pour contrôler l'équilibre glycémique sont peu nombreuses. Deux études (177,178) semblent montrer une équivalence d'efficacité entre 2 ou 3 voire 4 injections d'insuline par jour. Cependant, le manque de recul ne permet pas de conclure à une équivalence d'efficacité à plus long terme.

— *La place des analogues de l'insuline chez le diabétique de type 2 : une alternative intéressante*

Un analogue de l'insuline, la Lispro, est commercialisé depuis 3 ans en France. Dans cette molécule, les acides aminés proline et lysine sont inversés dans la chaîne β de l'insuline en position 28 et 29 respectivement. Après l'injection, la Lispro se dissocie rapidement sous forme monomérique ce qui lui confère un temps d'absorption plus rapide que les insulines rapides traditionnelles et une durée d'action plus courte de l'ordre de 2 heures à doses équivalentes (180).

Une étude multicentrique internationale randomisée (181) menée sur 6 mois ouverte et croisée concernait 722 patients diabétiques de type 2. Elle a comparé la Lispro à l'insuline rapide conventionnelle. L'injection d'insuline rapide traditionnelle était effectuée 30 à 45 minutes avant le repas. La Lispro était administrée juste avant le début du repas. L'insulinothérapie « basale » était assurée par une insuline intermédiaire injectée au moyen d'un stylo ou d'une seringue avant le repas du soir ou au coucher, parfois même 2 fois par jour matin et soir (schéma déterminé par l'investigateur). Les patients pouvaient mélanger dans la seringue la Lispro et l'insuline intermédiaire. Des repas tests étaient pratiqués à la 4^e, 8^e et 12^e semaine. Pendant la durée de l'étude, l'augmentation de la glycémie postprandiale à 1 heure a été 30 % plus basse sous Lispro ($2,6 \pm 0,1$ mmol/l ; $p < 0,001$). Le nombre total d'hypoglycémies a été significativement réduit ($p = 0,01$), surtout la nuit ($p < 0,001$) sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes. Aucune variation significative des paramètres lipidiques (cholestérolémie, triglycérides plasmatiques, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol) n'a été observée.

Deux cent soixante-quatorze diabétiques de type 2 échappant aux traitements par sulfamides hypoglycémisants oraux ont été randomisés en 2 groupes (182). L'un a été traité par une insuline intermédiaire au coucher ajoutée aux sulfamides hypoglycémisants, l'autre a été traité par 3 injections de Lispro ajoutées aux sulfamides hypoglycémisants. Le contrôle métabolique a été significativement amélioré dans les 2 groupes après 2 mois. La baisse de l'hémoglobine glyquée était significativement meilleure dans le groupe 3 injections de Lispro + sulfamides hypoglycémisants : HbA1c à $10,0 \pm 1,67$ % au départ ; $8,36 \pm 1,32$ % après 2 mois ($p < 0,05$) ; insuline intermédiaire + sulfamides hypoglycémisants : HbA1c à $9,91 \pm 1,66$ % ; $8,74 \pm 1,52$ % ($p < 0,05$) ; $p = 0,022$ entre les 2 groupes à 2 mois. Le nombre d'hypoglycémies nocturnes a été moins important dans le premier groupe à 3 injections de Lispro + sulfamides (de 18 h à minuit : $p = 0,014$; de minuit à 6 h : $p = 0,002$).

III.5.3. À part, les indications d'insuline pour une situation d'urgence

Plusieurs situations méritent indiscutablement la mise à l'insuline : survenue d'une cétose, d'un coma hyperosmolaire, ou d'une grossesse en cas d'échec des mesures diététiques seules. D'autres nécessiteront une mise à l'insuline qui sera transitoire. C'est le cas des infections sévères, de la nécessité d'une intervention chirurgicale, des contre-indications au traitement antidiabétique oral, d'une corticothérapie, ou de la survenue de complications aiguës vasculaires qui contre-indiquent les antidiabétiques oraux (183) (5).

Recommandations

Des cures transitoires d'insuline dans le but théorique de restaurer l'efficacité du traitement oral ne sont pas recommandées, sauf en cas de facteur transitoire intercurrent de déséquilibre (grade C).

La prescription d'une insuline intermédiaire au coucher peut constituer la première étape de la mise à l'insuline du diabétique de type 2 (grade B).

L'insuline au coucher sera généralement, mais pas nécessairement dans un premier temps, associée à des comprimés dans la journée, à savoir une monothérapie orale. La metformine sera préférée aux sulfamides en cas de surpoids (grade B).

En cas d'échec de l'association hypoglycémiant oraux/insuline au coucher à atteindre ou maintenir les objectifs de l'HbA1c, une insulinothérapie conventionnelle à 2 injections par jour d'insuline intermédiaire sera généralement prescrite. Ce schéma d'insulinothérapie conventionnelle peut aussi être proposé d'emblée (grade B).

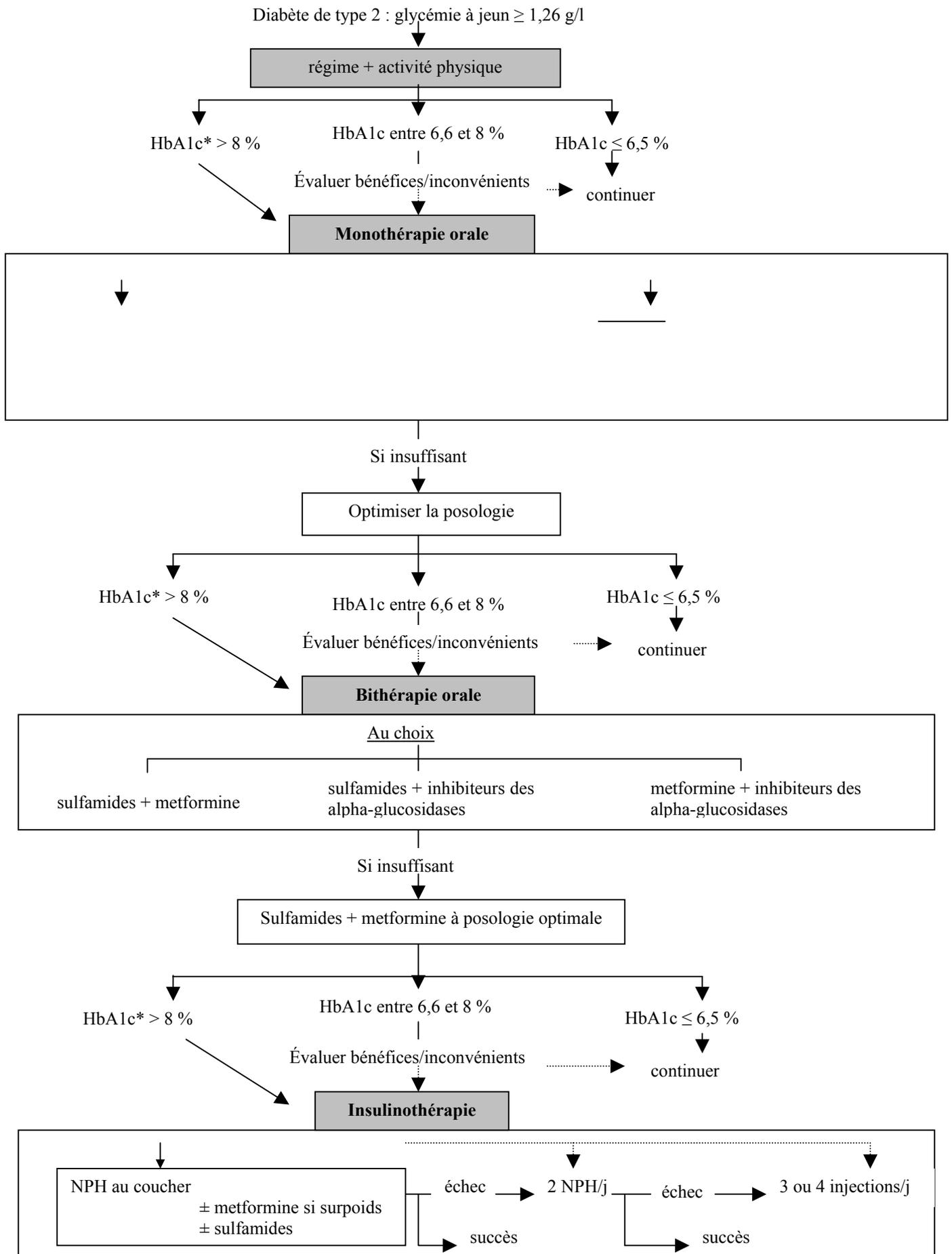
En cas d'échec d'une insulinothérapie conventionnelle à 2 injections à atteindre ou maintenir les objectifs d'HbA1c, une insulinothérapie intensive à 3 injections ou plus par jour est recommandée (grade B). Ce schéma d'insulinothérapie intensive peut aussi être proposé d'emblée (accord professionnel). L'emploi d'un analogue rapide de l'insuline avant chaque repas est une modalité efficace d'insulinothérapie intensive (grade B).

L'association d'hypoglycémiant oraux à une insulinothérapie conventionnelle ou intensive n'est pas recommandée à titre systématique. Il s'agit d'une modalité thérapeutique utile si les doses d'insuline nécessaires sont importantes ou, par l'usage de la metformine, pour limiter la prise de poids (grade B).

La mise à l'insuline nécessite pour être efficace et sûre une éducation appropriée. L'avis d'un diabétologue est en général recommandé (accord professionnel).

La stratégie globale de prise en charge de l'hyperglycémie est résumée sous la forme d'un arbre décisionnel (*Figure 1*).

L'HbA1c doit être dosée par une méthode certifiée par les sociétés internationales de standardisation (valeurs normales : 4 à 6 %).



IV. PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU DIABETE SUCRE

L'augmentation très nette du risque cardio-vasculaire chez un patient diabétique de type 2 nécessite la prise en charge globale comprenant tous les facteurs de risque dont le tabagisme, les dyslipidémies font partie.

IV.1. Tabac

La prévalence du tabagisme serait plus élevée parmi les diabétiques que dans la population générale, de 33 % contre 27 % ($p < 0,0001$) (184). Cette différence est essentiellement liée au pourcentage plus élevé de fumeurs chez les diabétiques de type 1 tandis que les diabétiques de type 2 ne fumeraient pas plus que la population générale. Dans une méta-analyse sur ce sujet, il apparaît que le pourcentage estimé de fumeurs varie entre les études, parfois plus faible, de 27,3 % contre 25,9 % dans la population générale (185). Les auteurs soulignent une éventuelle limite dans l'interprétation de la méta-analyse, les ex-fumeurs n'étant pas pris en compte. En effet, un pourcentage de 35,6 % était colligé en 1974, et la tendance est à la baisse, même si cette baisse est moindre chez le diabétique (de 9,8 %) que chez le non-diabétique (de 11,7 %).

IV.1.1. Tabac et risque cardio-vasculaire

De nombreuses études prospectives, surtout publiées depuis 1990, démontrent que le tabac est un facteur de risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Ainsi, le risque relatif chez des diabétiques fumeurs était de 2,20 (IC : 1,43 - 3,38 ; $p < 0,0003$) pour la mortalité, de 1,94 (IC : 1,30 - 2,91 ; $p < 0,001$) pour la survenue d'un infarctus du myocarde par rapport aux diabétiques qui ne fument pas dans l'étude prospective de Belfast menée sur 10 ans (186).

L'étude MRFIT a largement contribué à établir que le tabagisme était un facteur prédictif indépendant de mortalité chez l'homme, qu'il soit diabétique ou pas (187).

Le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, un taux élevé de cholestérol sont des facteurs prédictifs de mortalité cardio-vasculaire (188).

Étant donné que les sujets diabétiques ont eux-mêmes un risque cardio-vasculaire 2 à 3 fois plus élevé que les sujets non diabétiques, on peut considérer qu'un sujet diabétique fumeur a 4 à 9 fois plus de risque de faire un accident cardio-vasculaire qu'un sujet non diabétique non fumeur.

IV.1.2. Tabac et risque de survenue de diabète

Données de la littérature

L'étude de cohorte (189) menée chez 114 247 infirmières américaines non diabétiques à l'entrée dans l'étude et suivies prospectivement sur 12 ans a observé un risque relatif de diabète de 1,42 parmi les femmes qui fument plus de 25 cigarettes par jour par rapport aux non-fumeuses.

Dans une autre étude (190) chez l'homme, les mêmes auteurs ont trouvé un risque relatif de diabète de 1,94 (IC à 95 % 1,25-3,03) chez les hommes fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

Les fumeurs présentaient un risque 3,27 fois plus important de développer un diabète de type 2 que les non-fumeurs lors d'un suivi prospectif de 2 312 hommes sur 8 ans (191). Le tabagisme était un facteur de risque indépendant de voir survenir un diabète dans les 2 études.

Le tabagisme aggrave l'insulinorésistance évaluée par des épreuves d'hyperglycémie provoquée et par des méthodes de clamps dans une étude cas-contrôle (192).

Au total, tant chez les hommes que chez les femmes, le tabac est un facteur de risque indépendant de voir survenir un diabète de type 2.

IV.1.3. Tabac et risque microvasculaire

Une association indépendante est observée entre tabagisme et néphropathie chez les diabétiques de type 2 (193). Une analyse détaillée de cette association est réalisée dans l'article de Muhlhauser (194). Le tabagisme favorise le déclin de la filtration glomérulaire ($-0,99 \pm 0,35$ ml/min/mois, $p < 0,025$) par rapport à des diabétiques de type 2 non fumeurs (195). Le risque relatif de la prévalence d'une micro/macroalbuminurie associée au tabac est de 4,5 (IC à 95 % : 1,9 - 11,6, $p < 0,001$) (196).

Les relations entre rétinopathie et tabagisme sont moins claires. La *Wisconsin Study* a inclus des diabétiques de type 1 et 2. Une fois les facteurs prédictifs de rétinopathie pris en compte (comme le contrôle glycémique, la durée du diabète), aucune association significative entre tabagisme et rétinopathie n'a été observée (197). À l'inverse, l'étude prospective randomisée *Stockholm Diabetes Intervention Study* a retrouvé une corrélation entre tabac et détérioration de la rétinopathie sur 5 ans chez 90 diabétiques de type 1 (198). Une réduction du débit sanguin rétinien évaluée par laser-doppler dans une étude cas-contrôle a été observée (199).

IV.1.4. Arrêt du tabagisme chez le diabétique de type 2

Les diabétiques feraient plus l'objet de conseils pour arrêter de fumer que les non-diabétiques et malgré cela, 40 % d'entre eux signalent n'en avoir jamais reçu (200). Pourtant, l'arrêt du tabac serait l'intervention la plus bénéfique chez les diabétiques en termes de coût-efficacité. Yudkin a calculé les bénéfices théoriques de différentes approches pour réduire les facteurs de risque d'atteinte coronarienne. La réduction de l'espérance de vie associée au tabac et à l'hypertension artérielle est supérieure à celle associée à une hypercholestérolémie. Arrêter de fumer prolongerait de 4 ans la vie d'un homme de 45 ans diabétique, contre 1 an lors de la mise en place d'un traitement par aspirine ou antihypertenseur (201). Des limitations à cette estimation, modélisée à partir des résultats du MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (187), existent cependant, l'impact d'un traitement antihypertenseur étant par exemple sous-estimé.

Il est en tout état de cause difficile d'évaluer l'impact exact de l'arrêt du tabac : impossibilité de créer des groupes témoins lors d'études prospectives, évaluation du nombre de sujets arrêtant de fumer surestimée en l'absence de mesures biologiques, comme par exemple le taux de thiocyanate. Par ailleurs, les données reposent essentiellement sur les risques relatifs de mortalité entre sous-groupes de patients ayant fumé, arrêté de fumer ou continuant à fumer. Enfin, le taux d'échec primaire et secondaire est relativement important si bien que l'impact réel de l'arrêt du tabac s'en trouve limité dans la population.

Néanmoins, l'arrêt du tabac est impératif pour toutes les raisons qui viennent d'être analysées, et celui-ci doit être le plus précoce possible. Le risque relatif de décès est de 1,53 (IC à 95 % : 1,19-1,97 ; p = 0,001) pour ceux qui ont arrêté de fumer 1 à 9 ans plus tôt, il est de 1,25 (IC à 95 % : 1,03-1,52 ; p = 0,02) pour ceux qui ont arrêté de fumer il y a plus de 10 ans par rapport aux sujets qui n'ont jamais fumé. Le risque est d'autant plus élevé que les sujets ont fumé longtemps et qu'ils ont fumé beaucoup. L'excès de mortalité persiste de nombreuses années après l'arrêt du tabac (202).

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (5) conclut à l'incompatibilité totale entre diabète et tabagisme mais constate que le pourcentage de diabétiques fumeurs reste élevé. Elle suggère que pour certains fumeurs, la cigarette est une véritable drogue et souligne ainsi les difficultés de l'arrêt du tabac. D'où l'intérêt d'une évaluation de la dépendance vis-à-vis de la nicotine par le test de Fagerström (*Annexe III*). Ce test permet de classer les patients dans trois catégories : les non ou peu dépendants, les fumeurs dépendants, les fumeurs fortement ou très fortement dépendants.

Les modalités du sevrage tabagique ont été développées dans la conférence de consensus « Arrêt de la consommation de tabac » (203), elles ne seront pas détaillées ici.

Recommandations

L'arrêt d'un éventuel tabagisme est impératif chez le diabétique de type 2 (grade C). Les recommandations générales de l'ANAES sur l'arrêt du tabagisme s'appliquent au diabétique fumeur :

- **première étape d'information sur les risques liés au tabagisme ;**
- **deuxième étape d'évaluation de la dépendance envers la nicotine (test de Fagerström) ;**
- **troisième étape d'arrêt du tabagisme suivant des modalités qui dépendent du score de dépendance et de la présence ou non d'un état anxio-dépressif ou d'un alcoolisme associés. L'emploi de substituts nicotiniques est recommandé en cas de dépendance modérée ou forte.**

IV.2. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est plus fréquente chez le diabétique que dans la population générale. Les enquêtes épidémiologiques menées chez des patients âgés de 35 à 60 ans observent une prévalence variant de 13 à 65 % (187). Si la plupart des diabétiques de type 2 sont déjà hypertendus au moment de la découverte de leur diabète, l'hypertension artérielle peut également être la conséquence de la dégradation de la fonction rénale (rein coupable ou rein victime de l'hypertension).

IV.2.1. Définition de l'HTA et objectifs tensionnels chez le diabétique de type 2

Jusqu'à peu, les recommandations concernant le traitement de l'hypertension artérielle reposaient, chez le diabétique de type 2, sur les conséquences logiques des observations épidémiologiques recueillies de façon prospective et sur les résultats des essais thérapeutiques effectués dans la population des hypertendus tout venant, mais pas sur des essais concernant spécifiquement les diabétiques de type 2. Ces recommandations suggéraient de réduire la pression artérielle en deçà de 130/85 mmHg (204), ou 140/90 mmHg (205), (206). Pour d'autres, les pressions artérielles optimales sont différentes en fonction du lieu de la mesure : 140/80 mmHg à l'hôpital, 130/75 mmHg lorsque la mesure est réalisée au domicile du patient (207). Les dernières recommandations de l'OMS présentent l'avantage de prendre en compte l'hypertension systolique isolée, fréquente chez

le diabétique de type 2 (PAS \geq 140 mmHg avec PAD $<$ 90 mmHg). Il est donc bien difficile de déterminer les chiffres optimaux. Deux études sont aujourd'hui à notre disposition pour déterminer les chiffres tensionnels optimaux chez le diabétique de type 2 : l'essai HOT et *la Blood Pressure Control Study* issue de l'UKPDS.

L'essai *Hypertension Optimal Study* (HOT)

Cette étude (208) multicentrique randomisée prospective sans groupe placebo menée chez 18 790 hypertendus essentiels dont 1 501 patients diabétiques a étudié l'efficacité et la tolérance d'une réduction de la pression artérielle diastolique en deçà de 3 objectifs définis *a priori* : \leq 90, \leq 85, \leq 80 mmHg sur la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs (ECM) (mortalité, infarctus du myocarde et accidents ischémiques cérébraux non mortels). Durant l'étude, les PAD baissaient de 105 à 85 mmHg dans le groupe \leq 90 mmHg, de 105 à 83 dans le groupe \leq 85 mmHg et de 105 à 81 mmHg dans le groupe \leq 80 mmHg. Après environ 4 ans, on a constaté chez le diabétique une réduction de 51 % de la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs. Cette réduction était proportionnelle à l'objectif tensionnel visé : 11,9 ECM/1 000 années-patients pour une PAD \leq 80 mmHg ; 24,4 ECM/1 000 années-patients pour une PAD \leq 90 mmHg, (p de tendance à 0,005). La baisse de la pression artérielle au-delà de 90 mmHg n'avait pas d'impact sur la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs chez les non-diabétiques. Les auteurs expliquaient ces données par le fait qu'une plus faible proportion qu'attendue d'ECM était survenue. L'efficacité des traitements antihypertenseurs dans cette étude permettait une baisse de la pression artérielle de 20 mmHg, et il faut signaler que la méthode de mesure de la pression artérielle (appareil oscillométrique semi-automatique) sous-estimait les PAD par rapport au sphygmomanomètre habituellement utilisé. La mortalité cardio-vasculaire était 3 fois moindre dans le groupe de diabétiques dont la PAD était \leq 80 mmHg par rapport à celui dont la PAD était \leq 90 mmHg (p = 0,016). La réduction des événements cardio-vasculaires était proportionnelle à la réduction tensionnelle sans effet seuil puisque la plus grande réduction d'événements était observée dans le groupe avec le niveau tensionnel le plus bas sous traitement. Cette étude va à l'encontre de l'hypothèse de la courbe en J selon laquelle une baisse excessive de la pression artérielle serait responsable d'une augmentation des événements cardio-vasculaires, phénomène qui n'a pas été observé ici.

La *Blood Pressure Control Study* (BPS) de l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group)

Menée dès 1987 parallèlement à l'UKPDS chez des diabétiques de type 2 par ailleurs inclus dans l'étude principale, celle-ci a eu comme objectif principal de déterminer si des objectifs de pression artérielle $<$ 150/85 mmHg en utilisant en 1^{re} intention, soit un β -bloquant, soit un IEC se traduisait par une réduction de la morbi-mortalité par rapport à l'obtention d'une pression artérielle $<$ 180/105 mmHg en utilisant en 1^{re} intention dans ce groupe, soit un diurétique, soit un antagoniste calcique. Cette étude multicentrique était randomisée contrôlée. Elle regroupait 1 148 patients dont 55 % d'hommes issus de l'UKPDS. L'âge moyen était de 56,4 ans. Le diabète évoluait en moyenne depuis 2,6 ans, la pression artérielle moyenne était à 160/94 mmHg au moment de la randomisation. Le suivi moyen a été de 8,4 ans (209) (210).

L'analyse des résultats se fonde sur 3 groupes de critères principaux combinés :

- événements liés au diabète (mort subite, décès par hyper ou hypoglycémie, infarctus du myocarde fatal ou non, angor, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, amputation, rétinopathie avec photocoagulation, hémorragie du vitré, cécité, cataracte opérée) ;
- décès liés au diabète (infarctus, accident vasculaire cérébral, atteinte vasculaire périphérique, insuffisance rénale, hyper/hypoglycémie, mort subite) ;
- les décès toutes causes confondues.

Des critères cliniques simples ont également été pris en ligne de compte séparément (infarctus du myocarde mortel, non mortel, mort subite, insuffisance cardiaque, angor, accident vasculaire cérébral mortel, non mortel, amputation, insuffisance rénale avec décès ou non, atteinte oculaire, différentes causes de décès : cancer, hypo ou hyperglycémie, accident).

La réduction du risque de survenue d'événements liés au diabète a été de 24 % (IC à 95 % : 8 - 38 % ; $p = 0,0046$), soit un bénéfice environ 2 fois supérieur à celui obtenu par une stratégie de contrôle strict de la glycémie dans la population générale de l'UKPDS dont les patients inclus dans la BPS ne constituaient qu'un sous-groupe. Celle pour les décès liés au diabète a été de 32 % (IC : 6 - 51 %, $p = 0,019$) pour une différence de PAS de 10 mmHg et de 5 mmHg pour la PAD. La pression artérielle moyenne était significativement plus basse dans le groupe intensif traité par aténolol ou captopril que dans le groupe contrôle : 144/82 *versus* 154/87 mmHg ($p < 0,0001$). La réduction du risque d'accident vasculaire cérébral a été de 44 % (IC : 11 - 65 %, $p = 0,013$), d'insuffisance cardiaque de 56 % ($p = 0,043$), celui de la survenue d'une microangiopathie a été de 37 % (IC : 11 - 56 %, $p = 0,0092$). À 6 ans, la réduction de risque de microalbuminurie (≥ 50 mg/l) a été de 29 % ($p = 0,009$), mais n'est plus significative par la suite. La réduction du risque n'était pas significative pour la protéinurie (≥ 300 mg/l).

Une autre manière d'exprimer les choses est d'évaluer le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement : il faut traiter 6,1 patients pendant 10 ans pour empêcher chez 1 patient l'apparition d'une complication quelle qu'elle soit (IC à 95 % : 2,6-9,5) et il faut traiter 15 patients pendant 10 ans pour éviter 1 décès lié au diabète (IC : 12,1-17,9). Ainsi, un bon contrôle tensionnel précoce réduit significativement le nombre de décès et de complications liées au diabète.

L'analyse épidémiologique de l'UKPDS (210), c'est-à-dire l'analyse en observation de la cohorte, montre une relation significative linéaire entre le chiffre moyen de la pression artérielle au cours de l'étude et les événements liés au diabète. Pour chaque diminution de 10 mmHg de pression artérielle, sans effet seuil en dessous duquel il n'y aurait plus de relation, les événements liés au diabète diminuent de 12 %, les morts liées au diabète de 17 %, les infarctus du myocarde de 13 %, les accidents vasculaires cérébraux de 19 % (211). Ces effets sont de même ordre que ceux observés avec la réduction de 1 % de HbA1c. Ils sont additifs à ceux du bon contrôle glycémique. L'effet observé dans l'étude d'intervention est supérieur aux résultats attendus sur le vu des données épidémiologiques, peut-être en raison d'un effet bénéfique spécifique des bêtabloquants et des IEC, peut-être aussi parce que la population étudiée dans l'étude d'intervention (1 148 patients hypertendus, plus gros, au diabète un peu plus ancien) n'était pas strictement superposable à la population de l'ensemble de la cohorte.

Le groupe de travail considère qu'il est arbitraire de distinguer une valeur de pression artérielle dite d'intervention puis une valeur cible à atteindre sous traitement et que cette façon de faire complique les choses en pratique courante. Le groupe de travail estime qu'on

améliorera de façon significative le pronostic des diabétiques de type 2 si une majorité (la totalité ?) d'entre eux présente, sans traitement ou sous traitement, une pression artérielle $\leq 140/80$.

IV.2.2. Quel médicament choisir chez le diabétique de type 2 pour traiter l'HTA ?

Il est particulièrement important de signaler qu'un bon contrôle tensionnel chez le diabétique de type 2 souvent polyvasculaire âgé n'est obtenu qu'au prix d'une plurithérapie. Trente pour cent ont une trithérapie dans l'UKPDS. Le bénéfice indéniable d'un bon contrôle tensionnel ne doit pas être freiné par cette escalade thérapeutique (210). L'agressivité de l'intervention thérapeutique et les objectifs thérapeutiques dépendent du niveau de risque cardio-vasculaire absolu du patient, au même titre qu'un bon contrôle glycémique.

Tous les médicaments antihypertenseurs commercialisés ont démontré leur efficacité pour baisser la pression artérielle, sauf chez certains patients classés comme étant non-répondeurs au traitement. Les 6 principales classes d'antihypertenseurs disponibles sont les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes calciques, les alphabloquants et les inhibiteurs de l'angiotensine 2.

— *Les diurétiques et les bêtabloquants*

Ceux-ci ont démontré avec certitude leur action sur les complications cardio-vasculaires et le risque de survenue d'accidents vasculaires cérébraux. La méta-analyse INDANA (INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention trials) qui prend en compte 40 000 sujets hypertendus dont environ 4 % de diabétiques traités par bêtabloquants ou thiazidiques a montré que les diurétiques et les bêtabloquants étaient efficaces pour réduire la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs ($p < 0,001$) et d'accidents vasculaires cérébraux ($p < 0,001$). L'action sur la mortalité totale était certaine chez l'homme ($p < 0,001$) mais non significative chez la femme ($p = 0,06$). L'analyse en sous-groupe de 1 600 sujets de plus de 80 ans a constaté une baisse du risque d'insuffisance cardiaque de 39 %, d'événements cardio-vasculaires majeurs de 22 %, d'accidents vasculaires cérébraux de 34 %. La mortalité cardio-vasculaire n'était pas modifiée (212).

— *Les diurétiques*

Les diurétiques sont efficaces dans l'hypertension artérielle systolique isolée chez le diabétique de type 2 : c'est ce que démontre l'étude SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (213) (multicentrique randomisée en double insu contrôlée *versus* placebo) menée chez 4 736 sujets dont 583 diabétiques de type 2 de plus de 60 ans ayant une hypertension systolique isolée (PAS > 160 mmHg ; PAD < 90 mmHg). L'utilisation d'une faible dose de diurétiques de type thiazidiques (chlortalidone à faible dose) sur 5 ans (12,5 à 25 mg/j) avec augmentation des antihypertenseurs en cas d'échappement (stratégie pas à pas : atenolol 25 à 50 mg puis reserpine si nécessaire) s'accompagnait d'une baisse des événements cardio-vasculaires majeurs de 34 % *versus* placebo (IC à 95 % : 6-54 %) chez les diabétiques. La réduction du risque absolu sous traitement actif était le double de celle observée chez les non-diabétiques, témoignant du risque cardio-vasculaire global plus élevé chez les diabétiques (respectivement de 101/1 000 *versus* 51/1 000 patients). Cette étude confirme l'efficacité des diurétiques thiazidiques dans l'hypertension artérielle systolique isolée, et qu'un bon contrôle tensionnel est possible avec l'utilisation de faibles doses. Les diurétiques, en particulier les thiazidiques, sont parfois décriés en raison de leur action délétère sur la kaliémie et la tolérance glucidique. Ces effets sont observés à de fortes doses

de diurétiques entre 50 et 100 mg/j. Des doses moindres limitent les effets indésirables tout en assurant un bon contrôle tensionnel. C'est ce qu'enseigne l'analyse de 257 patients hypertendus traités par bendrofluazide à des posologies comprises entre 1,25 et 10 mg par jour (étude en double aveugle en groupes parallèles *versus* placebo sur 6 semaines randomisée). La pression artérielle diastolique a été réduite de 10 mmHg quelle que soit la dose utilisée. La tolérance métabolique a été proportionnelle à la dose prescrite. La kaliémie était significativement plus basse sous 10 mg ($p < 0,001$) *versus* placebo alors qu'elle était inchangée sous 1,25 mg/j (ns) (214). L'étude de 13 diabétiques de type 2 hypertendus traités par bendrofluazide (1,25 ou 5 mg/j pendant 12 semaines) a constaté que l'insulinorésistance hépatique et périphérique n'était pas modifiée sous la dose faible au contraire de ce qui était observé sous la dose forte ($p < 0,05$) et à contrôle tensionnel égal (215). Les mêmes constatations sont observées dans une étude prospective sur 1 an ($n = 1\,292$ hommes hypertendus) avec une augmentation du cholestérol total sous 50 mg d'hydrochlorothiazide chez les non-répondeurs ($p = 0,02$) (216).

Ainsi, les diurétiques thiazidiques sont généralement bien tolérés à faible dose, efficaces, et font partie de l'arsenal thérapeutique du traitement de l'hypertension artérielle, y compris chez le diabétique en première intention. Le groupe de travail recommande, si les diurétiques sont choisis, d'utiliser initialement de faibles doses, et, pour les thiazidiques, de ne pas dépasser une posologie équivalente à 25 mg par jour d'hydrochlorothiazide, ceci dans le but de réduire les effets secondaires. De plus, ils constituent un traitement de choix chez le sujet âgé ayant une hypertension artérielle systolique isolée.

Les diurétiques distaux (spironolactone, amiloride) sont également potentiellement utilisables : une étude prospective randomisée en double aveugle menée sur 1 663 patients hypertendus a comparé l'impact de la spironolactone à faible dose (25 mg) *versus* placebo sur la mortalité toutes causes confondues, critère principal de jugement. L'étude a été prématurément interrompue à 24 mois car l'analyse intermédiaire démontrait la supériorité du diurétique : 46 % des patients étaient décédés sous placebo *versus* 35 % sous spironolactone (RR de décès = 0,70 ; IC à 95 % : 0,60-0,82 ; $p < 0,001$). La réduction de 30 % du risque de décès était attribuable à une diminution des décès par insuffisance cardiaque ou de morts subites. L'amélioration des symptômes d'insuffisance cardiaque était par ailleurs très nette dans le groupe traité ($p < 0,001$). Les patients étaient traités par IEC et/ou des diurétiques de l'anse. Les digitaux ou les vasodilatateurs étaient autorisés. Onze pour cent des sujets traités étaient sous β -bloquants. Une créatininémie $> 221 \mu\text{mol/l}$ et une kaliémie $> 5 \mu\text{mol/l}$ étaient des critères d'exclusion mais sous spironolactone, ces valeurs augmentaient respectivement de 4 à 9 $\mu\text{mol/l}$ et de 0,30 mmol/l ($p < 0,0001$ *versus* placebo pour les 2 valeurs). L'hyperkaliémie sévère (c'est-à-dire $> 6 \text{ mmol/l}$) est survenue chez 10 patients du groupe placebo et 14 du groupe traité (ns), une gynécomastie chez respectivement 1 *versus* 10 % ($p < 0,001$) nécessitant l'arrêt du traitement chez 1 *versus* 10 patients ($p = 0,006$). Dans cette étude, l'association IEC/spironolactone était possible. Les doses de spironolactone étaient adaptées en fonction de la kaliémie. Les posologies variaient de 12,5 à 50 mg/j et les critères d'exclusion étaient strictement respectés. Le mécanisme d'action de la spironolactone reste spéculatif : action propre sur la fibrose ? Action sur la kaliémie ou limitation de la rétention sodée ? Reste à savoir si ces données sont applicables au diabétique de type 2...(217).

— Les β -bloquants

La BPS issue de l'UKPDS (209) a démontré qu'un bêtabloquant cardiosélectif dépourvu d'effet agoniste, l'aténolol, était efficace pour abaisser la pression artérielle et réduire le

risque de survenue de complication macro et microvasculaires, effets comparables à ceux des IEC.

Le bénéfice en termes de réduction de la mortalité a été observé dans une étude de cohorte qui comprenait 59 445 diabétiques traités ou non par insuline. La réduction du risque de mortalité chez ceux traités par β -bloquants par rapport à ceux qui ne l'étaient pas était de 36 %. Le bénéfice absolu de survie était particulièrement important dans cette population (218).

Il est classique de dire que les bêtabloquants sont responsables d'une modification des symptômes d'alarme de l'hypoglycémie notamment chez les patients traités par insuline ou par sulfamides hypoglycémisants. Néanmoins, le risque relatif d'hypoglycémie sévère qui conduit à l'hospitalisation d'un diabétique sous traitement antihypertenseur est de 1 sous bêtabloquants alors qu'il est de 3 sous IEC (étude de pharmacovigilance) (219). L'étude rétrospective de 13 559 patients âgés en moyenne de 79 ans, 5 000 sous insuline, 8 000 sous sulfamides hypoglycémisants de 1985 à 1989 a permis d'identifier 598 personnes ayant fait une hypoglycémie sévère (hospitalisation, décès, symptômes et glycémie < 2,8 mmol/l). Ces sujets hypertendus étaient traités entre autres par bêtabloquants ou IEC et ces prescriptions n'entraînaient pas d'augmentation significative du nombre d'hypoglycémies sévères exceptés les bêtabloquants non cardiosélectifs pour qui le risque était multiplié par 2 ($p < 0,01$). L'interprétation de cette étude est cependant limitée par son caractère rétrospectif et par la non prise en compte des hypoglycémies modérées (220).

Dans la BPS de l'UKPDS (209) qui n'a pas ces limites méthodologiques, le nombre des hypoglycémies sévères n'a pas été majoré par l'atenolol.

Les β -bloquants peuvent modifier le bilan lipidique sans qu'il soit observé une augmentation de la morbi-mortalité vasculaire (Tableau 10) (221).

Tableau 10. Impact des β -bloquants d'après Jacob (221).

	Sensibilité à l'insuline (%)	Triglycérides (%)	HDL-CT (%)	Cholestérol total (%)
Propranolol	-33	+25	-10	+9
Metoprolol	-21	+30	-7	-1
Atenolol	-22	+18	-9	=
Pindolol	-17	=	=	=
Carvedilol	+13	=	=	=
Celiprolol	+35	-15	+5	=

La tolérance médiocre des β -bloquants est cependant à prendre en compte : en effet, dans la BPCS de l'UKPDS (209), 35 % des patients sous atenolol ont interrompu leur traitement (*versus* 22 % sous captopril, $p < 0,0001$), essentiellement en raison d'altération de la circulation périphérique (4 %) ou de bronchospasme (6 %) (l'impuissance étant un motif d'arrêt dans 2 % des cas).

L'objet de ce travail n'était pas d'analyser les effets bénéfiques des β -bloquants sur la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire en prévention secondaire même si ceux-ci sont largement démontrés. Les taux de mortalité toutes causes confondues ou d'origine

cardio-vasculaire de 1 109 patients traités par bêtabloquants sur 4 ans en classe II et III de la NYHA sont significativement plus bas, respectivement à 9 et à 5 % que parmi 2 116 patients non traités par bêtabloquants et se situant au même stade : à 17 et 11 % respectivement ($p < 0,01$ pour les 2 comparaisons). En analyse multivariée, les bêtabloquants sont associés à un taux de mortalité plus faible toutes causes confondues : RR = 0,62, IC à 95 % : 0,49 - 0,78, et à un taux de mortalité cardiaque plus faible également : RR = 0,61 ; IC à 95 % : 0,45 - 0,83. (222).

— *Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion*

Chez des diabétiques de type 1 protéinuriques ou micro-albuminuriques non hypertendus, le risque de passer en dialyse a été réduit de moitié dans le groupe traité par IEC (223). Dans une étude randomisée en double aveugle 92 patients suivis 2 ans ont été traités par 100 mg de captopril ou placebo. La probabilité de progression vers une protéinurie clinique était significativement réduite ($p = 0,03$) dans le groupe traité par IEC (224). Ajouter ou remplacer un antihypertenseur par un IEC chez les sujets candidats à la dialyse permettait de ralentir la dégradation de la fonction rénale ($n = 97$ non diabétiques avec une protéinurie $> 3\text{g}/24\text{h}$; suivi de 36 mois ; utilisation du ramipril 1,25 à 5 mg/l ; poursuite d'une étude randomisée avec 2 groupes, l'un déjà traité par ramipril, le second qui passe du placebo au ramipril ; prospectif, randomisé au départ (225). Les IEC ont démontré leur efficacité dans l'insuffisance cardiaque, l'hypertension systolique et dans le post-infarctus chez des non-diabétiques (226) (227) (228) (229). Reste à savoir si ce qui est observé chez les type 1 ou dans la population générale est applicable au type 2 : *a priori* non.

Les études menées chez les diabétiques de type 2 sont plus rares notamment sur des critères forts de jugement comme la morbi-mortalité. Les études effectuées se basent souvent sur des critères intermédiaires de jugement comme l'albuminurie et l'hypertrophie ventriculaire gauche. La microalbuminurie est essentiellement un marqueur de risque intermédiaire cardio-vasculaire et aucune étude n'a permis de montrer qu'agir sur ce marqueur modifiait ce risque. Quelques études récentes font le point :

IEC et morbi-mortalité

- En terme de morbi-mortalité, la BPS issue de l'UKPDS n'a pas réussi à démontrer de supériorité des IEC, le captopril, sur un bêtabloquant, l'atenolol. Le contrôle tensionnel était possible sous IEC et il s'accompagnait d'une baisse des événements liés au diabète de 24 % (Cf. *supra*) La tolérance des IEC est meilleure puisqu'il y a eu moins de sortie d'étude (209).
- L'étude CAPPP (230) sur 6 ans (prospective randomisée contrôlée multicentrique) a inclu 10 000 patients hypertendus. La moitié d'entre eux a été traitée par captopril, l'autre moitié par bêtabloquants ou diurétiques. Aucune différence significative de mortalité cardio-vasculaire (76 *versus* 95 événements ; RR : 0,77 (0,57 - 1,04), $p = 0,092$) et d'infarctus du myocarde (162 *versus* 161) n'a été observée. La survenue d'un accident vasculaire cérébral était significativement plus fréquente sous IEC que sous traitement conventionnel (189 *versus* 148 ; 1,25 (IC : 1,01-1,55) ; $p = 0,044$), ce que les auteurs expliquaient par une baisse initiale des pressions artérielles plus importante dans le 2^e groupe. L'analyse en sous-groupe des 572 patients diabétiques constatait un nombre plus bas d'événements cardio-vasculaires, mortels ou pas, dans le groupe captopril et un nombre d'infarctus du myocarde plus bas de 66 % dans ce groupe : RR : 0,34 (0,17 - 0,67, $p = 0,0002$). La survenue d'événements cardio-

vasculaires mortels ou cardiaques était plus basse dans le groupe captopril chez les diabétiques, respectivement $RR = 0,54$ et $0,67$; $p = 0,034$ et $0,03$. Le nombre de patients devenus diabétiques a été moindre dans le groupe sous IEC, peut-être en rapport avec l'amélioration de l'insulinosensibilité chez les patients sous IEC.

- L'étude hope (231) est une étude multicentrique, internationale, qui a comparé le ramipril (10 mg/j) à un placebo attribué à 9297 patients par randomisation en double-aveugle. 3577 de ces patients avaient un diabète connu depuis environ 11 ans ; 37 % était des femmes. L'âge moyen était de 65,4 ans. Le critère principal d'évaluation était la présence d'une mort d'origine cardio-vasculaire, d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral. L'étude a été arrêtée de façon prématurée pour résultat positif. Sur ce critère principal d'évaluation, dans la population des diabétiques, le traitement par 10 mg de ramipril par rapport au placebo était associé à une réduction du risque relatif d'événement principal de 25 % (IC à 95 % : 12 à 36 ; $p = 0,0004$). La réduction du risque relatif d'infarctus du myocarde était de 22 % sous ramipril (IC à 95 % : 6 à 36, $p = 0,01$), d'accidents vasculaires cérébraux de 33 % (IC à 95 % : 10 à 50, $P = 0,0074$), pour les morts cardio-vasculaires de 37% ($p = 0,0001$), et pour la mortalité toutes causes confondues de 24 % (IC à 95 % : 8 à 37, $p = 0,004$). Il n'y avait pas de différence que les sujets diabétiques soient sous agents hypoglycémisants oraux ou non, ou avec ou sans insuline. En analyse multivariée, la réduction du risque d'événements primaires ou secondaires était indépendante de la baisse de la pression artérielle. En conclusion, cette étude a démontré une baisse de la mortalité globale sous IEC chez les diabétiques, même s'il ne s'agissait pas toujours de prévention primaire (231).

IEC et fonction rénale

En ce qui concerne les critères intermédiaires de jugement comme l'excrétion urinaire d'albumine, Ravid qui a déjà montré l'intérêt des IEC chez le diabétique de type 2 microalbuminurique lorsqu'elle témoigne d'une atteinte rénale (un IEC permet de ralentir l'augmentation de la créatininémie sur 5 ans (232) suggère qu'il pourrait être utile de préconiser des IEC chez des normotendus normoalbuminuriques pour protéger les diabétiques de type 2 des complications microvasculaires. Cent cinquante-six patients ont été randomisés entre un IEC, l'enalapril 10 mg/j *versus* placebo. À la fin de l'étude, l'albuminurie restait stable chez un nombre de patients significativement plus important traités par IEC ($p = 0,001$ *versus* placebo) tandis qu'une diminution moindre de la clairance de la créatinine était observée : $-0,025$ ml/s par an sous enalapril *versus* $-0,04$ ml/s par an sous placebo ; $p = 0,04$. Ces effets semblaient indépendants des chiffres de pression artérielle qui étaient comparables entre les deux groupes et restaient normaux ; pression artérielle moyenne < 107 mmHg. (233).

Les effets secondaires

Ces molécules ne perturbent pas le métabolisme lipidique, mais sont responsables de toux. La survenue d'hypoglycémies doit être prise en compte par une augmentation de la sensibilité à l'insuline (à titre d'exemple, étude cas-contrôle de 94 patients ayant fait une hypoglycémie et 654 témoins de la même cohorte : $RR : 2,8$ (IC à 95 % : 1,4 - 5,7) (219).

— Les antagonistes calciques

Les antagonistes calciques sont des molécules prescrites dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne. Le vérapamil et le diltiazem peuvent procurer des bénéfices

dans ces situations. Depuis 1995, les dihydropyridines suscitent une controverse et sont accusés d'être impliqués dans la survenue d'infarctus du myocarde chez les sujets traités, par des mécanismes complexes et hypothétiques liés à des actions pro-ischémiques, pro-arythmogènes et hypotensives (234). Trois études suggèrent que l'utilisation en 1^{re} intention de certaines dihydropyridines chez des hypertendus diabétiques de type 2 s'accompagnerait d'un risque accru de maladies cardio-vasculaires par rapport à un traitement diurétique de référence ou à un IEC. Deux autres études n'observaient pas ce risque.

La Multicentre Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS)(235).

Dans cette étude multicentrique, en double aveugle, 883 sujets hypertendus ont été randomisés en 2 groupes, l'un traité par isradipine, l'autre par l'hydrochlorothiazide. L'objectif de l'étude était de comparer l'effet de ces deux traitements sur la progression de l'athérosclérose sur les artères carotidiennes. Les sujets étaient âgés en moyenne de 58 ans et non diabétiques à l'inclusion. Au cours de l'étude, 5 patients ont été mis à l'insuline et 29 aux hypoglycémiant oraux en raison de l'apparition d'un diabète. À 3 ans, le nombre des événements cardio-vasculaires était plus élevé dans le groupe isradipine (25/442) par rapport au groupe hydrochlorothiazide (14/441) [*odds ratio* (OR) : 1,81 ; IC à 95 % : 0,94-3,48]. Dans le groupe isradipine, le risque relatif de survenue d'événements cardio-vasculaires était de 1,11 (IC : 0,43-2,9) lorsque l'HbA1c était inférieure à 6,6 %. Ce risque était à 2,81 (IC : 1,09-7,26) lorsque l'HbA1c était supérieure à 6,6 %. Dans le groupe hydrochlorothiazide, le risque relatif de survenue d'événements cardio-vasculaires n'était pas modifié significativement quel que soit le taux d'HbA1c. Le petit nombre d'événements cardio-vasculaires, le critère principal de jugement qui n'était pas la survenue d'événements cardio-vasculaires, l'analyse en sous-groupes sont 3 critiques émises à l'encontre de ce travail.

L'étude Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) (236).

Elle a comparé l'effet du fosinopril (IEC) (20 mg/j) et de l'amlodipine (10 mg/j) sur les lipides et le contrôle du diabète dans une étude prospective randomisée incluant 380 diabétiques de type 2 hypertendus suivis 3,5 ans. Ceux ayant un passé coronarien étaient exclus. La survenue d'événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde fatal ou non, accident vasculaire cérébral fatal ou non, insuffisance coronarienne avec hospitalisation) était un critère secondaire de jugement. Ceux traités par fosinopril ont présenté un risque significativement plus bas d'atteinte cardio-vasculaire que ceux traités par amlodipine : 14/189 *versus* 27/191 (p = 0,03). Cependant, 2 des 3 critiques méthodologiques faites à l'étude précédente sont applicables à ce travail. L'absence d'un groupe sous placebo rend toute conclusion hasardeuse : est-ce l'amlodipine qui est délétère ou le fosinopril, IEC, qui procure un effet bénéfique chez les diabétiques de type 2 hypertendus ?

The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) (237).

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en aveugle qui compare les effets d'un contrôle modéré de l'hypertension artérielle (pression artérielle diastolique entre 80 et 89 mmHg) à ceux d'un contrôle plus rigoureux de celle-ci (pression artérielle diastolique < 75 mmHg) sur l'incidence et la progression des complications liées au diabète. L'étude compare aussi la nisoldipine à l'énalapril (IEC) en temps qu'antihypertenseurs de première ligne sur la prévention et la progression des complications liées au diabète. Le critère principal de jugement était une modification de la clairance de la créatinine. L'incidence de l'infarctus du myocarde était un critère secondaire. Une analyse en sous-groupe de 470 patients hypertendus après 5 ans a montré, après un ajustement pour les facteurs de risque cardio-vasculaires, que la nisoldipine était associée à une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde fatals ou non (25/235 au total) par rapport à celle observée dans le groupe

énalapril (5/235 au total) ($p < 0,001$, risque ratio de 9,5 ; IC à 95 % : 2,3 à 21,4). Au terme de cette étude, le comité de pilotage a recommandé d'arrêter la prescription de nisoldipine dans le sous-groupe de patients hypertendus, mais les auteurs précisait que leurs résultats, basés sur des critères secondaires de jugement, requéraient confirmation. L'analyse en sous-groupe, l'absence de groupe placebo dans le sous-groupe d'hypertendus, le fait qu'un pourcentage non négligeable de patients ait interrompu son traitement avant la fin de l'étude, le caractère inattendu des résultats, le nombre plus important de sujets traités en plus de l'énalapril par diurétiques ou β -bloquants sont également à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

Ces 3 études sont donc en défaveur de la prescription des dihydropyridines mais sont critiquables sur le plan méthodologique.

Les résultats de l'étude HOT vont à l'encontre de ces résultats (208).

La félodipine, antagoniste calcique de longue durée d'action, est l'antihypertenseur utilisé en 1^{re} intention dans cet essai (avec ajout progressif d'IEC, de β -bloquants puis de diurétiques). À la fin de l'étude, les pourcentages de sujets traités par felodipine, felodipine + IEC, felodipine + β -bloquants et + diurétiques étaient de 78, 41, 28 et 22 %. La baisse du taux d'événements cardio-vasculaires majeurs a été de 51 % chez les diabétiques dans le groupe dont la PAD était ≤ 80 mmHg par rapport au groupe avec une PAD ≤ 90 mmHg. Les auteurs en ont conclu que les antagonistes calciques ne semblaient pas être responsables d'un excès de mortalité cardio-vasculaire dans la population générale comme chez le diabétique. Cependant, les buts initiaux de l'étude n'étaient pas d'analyser l'impact de différentes classes d'antihypertenseurs mais d'évaluer le niveau optimum de PAD. Par ailleurs, il manque un groupe placebo. Aucune analyse entre les classes médicamenteuses prescrites et la mortalité cardio-vasculaire n'a été publiée. Par ailleurs, l'analyse des données chez le diabétique est une analyse en sous-groupe.

L'étude Syst-Eur, analyse post hoc chez le diabétique (238).

Elle suggère également une absence d'effets délétères des antagonistes calciques. Quatre cent quatre-vingt-douze patients suivis en moyenne 2 ans avec une hypertension artérielle systolique isolée (160 à 219 mmHg) et une PAD < 95 mmHg ont été randomisés en double aveugle, soit dans un groupe traitement actif, soit dans un groupe placebo. Le traitement actif était initialement un inhibiteur calcique (nitrendipine : 10 à 40 mg par jour) éventuellement associé à un diurétique ou un IEC. La prise d'un traitement actif s'est traduite, après ajustement pour les facteurs confondants, par une réduction de la mortalité cardio-vasculaire de 76 %, de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux de 73 %, de la mortalité totale de 55. Le traitement chez les diabétiques comparé aux non-diabétiques, était significativement plus efficace sur la mortalité globale ($p = 0,04$), la mortalité cardio-vasculaire ($p = 0,02$) et la survenue d'événements cardio-vasculaires ($p = 0,01$) chez les diabétiques. L'excès de risque cardio-vasculaire était de 2 fois supérieur dans le groupe placebo de diabétiques à celui du groupe placebo des non-diabétiques (91,6 *versus* 42,5 événements/1 000 années-patients). Le traitement actif semblait éliminer ce sur-risque vasculaire associé au diabète, et ce quel que soit le traitement antihypertenseur choisi, (23,7 *versus* 25,6 événements/1 000 années-patients dans le groupe nitrendipine seul chez les diabétiques *versus* non-diabétiques). Il apparaissait donc que les inhibiteurs calciques n'étaient pas délétères chez les diabétiques dans cette étude, même si l'utilisation d'une bithérapie dans la majorité des cas peut atténuer cette conclusion.

En conclusion, les avis concernant l'emploi des antagonistes calciques en première intention chez le diabétique sont partagés : de nombreuses études, dont la ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) et l'ASCOT sont actuellement en cours de réalisation pour tenter de résoudre cette controverse.

L'utilisation du vérapamil évaluée dans une méta-analyse communiquée mais non publiée conclut à la réduction de la mortalité et de l'incidence des événements coronariens dans la population générale (239).

Le groupe de travail considère que les antagonistes calciques, vérapamil et diltiazem, sont une alternative efficace pour le traitement de l'hypertension artérielle chez le diabétique de type 2. Les dihydropyridines, autres antagonistes calciques, suscitent la controverse chez le diabétique de type 2 hypertendu car potentiellement susceptibles d'être responsables d'accidents cardio-vasculaires quand ils sont comparés à un diurétique ou à un IEC dans 3 études. Néanmoins, ces essais sont critiquables méthodologiquement et n'ont pas été confirmés par 2 autres essais dont l'un de plus grande envergure. Le groupe de travail considère qu'il n'y a pas lieu de modifier un traitement antihypertenseur déjà en place s'il comprend des dihydropyridines mais observe qu'une telle controverse n'existe pas pour les diurétiques à doses modérées, les IEC ou les β -bloquants.

Une autre notion suscite la controverse : celle du risque de cancer qui pourrait être augmenté par la prise d'antagonistes calciques. Pahor a observé que les patients traités par antagonistes calciques avaient une incidence de cancer 1,42 fois supérieure à celle des non-utilisateurs dans une étude de 5 052 patients. Cet excès de risque persistait après prise en compte de facteurs intercurrents potentiels. Les auteurs n'ont pu ajuster l'analyse en fonction du tabagisme et de la prise de boissons alcoolisées, 2 facteurs confondants importants (240).

L'étude de Braun (241) n'observait pas cette augmentation d'incidence du cancer sous antagoniste calcique. Dans cette étude, 11 575 patients issus de la cohorte BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*) étaient traités pour la moitié d'entre eux par antagonistes calciques. Les patients, âgés de 45 à 74 ans, avaient une maladie coronaire. Le suivi a été de 2,8 ans. Un recueil des données a été réalisé sur 5 ans. Deux cent quarante-six cancers ont été détectés, 129 sont survenus sous antagonistes calciques et 117 sans. Le risque relatif de cancer était de 1,07 (IC à 95 % : 0,83 - 1,37) pour les patients traités par antagoniste calcique. Le risque relatif de décès toutes causes confondues ajusté pour l'âge, le sexe, la présence d'un tabagisme était de 0,94 (IC à 95 % : 0,85 - 1,04). Le risque relatif ajusté de décès par cancer était de 1,03 (IC à 95 % : 0,75 - 1,41).

Enfin, le bilan lipidique n'est pas modifié par l'emploi des antagonistes calciques (étude chez 30 hypertendus diabétiques de type 2 âgés de 50 ans ayant un IMC à 30 kg/m² répartis en 3 groupes : nifedipine (n = 11), captopril (IEC, n = 9) et doxazosin (alphanbloquant, n = 10) suivis 3 mois (*Tableau 11*).

Tableau 11. Bilan lipidique. Impact du captopril, de la nifedipine et du doxazosin (242).

	Captopril		Nifedipine		Doxazosin	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Total cholestérol (g/l)	1,85 ± 0,07	1,82 ± 0,06	1,91 ± 0,10	1,90 ± 0,09	1,97 ± 0,08	1,96 ± 0,08
VLDL-cholestérol (g/l)	0,38 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,38 ± 0,03	0,39 ± 0,04	0,41 ± 0,02	0,37 ± 0,02
LDL-cholestérol (g/l)	1,06 ± 0,09	1,04 ± 0,08	1,14 ± 0,10	1,13 ± 0,09	1,16 ± 0,09	1,13 ± 0,09
HDL-cholestérol (g/l)	0,41 ± 0,02	0,39 ± 0,01	0,39 ± 0,03	0,38 ± 0,04	0,39 ± 0,02	0,44 ± 0,02*
Triglycérides (g/l)	1,92 ± 0,29	2,02 ± 0,28	2,08 ± 0,31	1,98 ± 0,27	2,10 ± 0,18	1,78 ± 0,17†

* P < 0,01 ; † P < 0,05.

— *Les alphabloquants*

Cette classe médicamenteuse est recommandée en première intention par les experts américains mais ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique de première ou deuxième intention conseillé par l'ALFEDIAM en raison du risque d'hypotension orthostatique chez des patients prédisposés (205). Or, les diabétiques en font partie. En effet, l'analyse consécutive de 204 patients diabétiques appariés à 408 sujets contrôles pour l'âge et le sexe observe une prévalence significativement plus élevée d'hypotension orthostatique chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (définie par une baisse de la PAS d'au moins 20 mmHg une minute après le lever) : 28,4 % *versus* 15,4 %, p < 0,001 (243).

Les alphabloquants diminuent la pression artérielle chez l'hypertendu diabétique au même titre que les IEC. Dans une étude prospective 76 patients suivis pendant 1 an ont été randomisés en 3 groupes parallèles : doxazosin (alphabloquant 2 - 8 mg, n = 25) ; cilazapril (IEC 2,5 - 5 mg, n = 25) ou les 2. L'alphabloquant réduisait la PAS de 160 ± 7 à 151 ± 6 mmHg et la PAD de 97 ± 4 à 90 ± 4 mmHg (p = 0,001), l'IEC réduisait la PAS de 160 ± 6 à 149 ± 5 mmHg et la PAD de 101 ± 3 à 94 ± 3 mmHg (p = 0,001). L'albuminurie n'était pas significativement modifiée sous alphabloquants au contraire de ce qui se passait sous IEC : respectivement de 373 ± 121 à 322 ± 107 mg/24h (p = 0,065) *versus* 350 ± 105 à 205 ± 96 mg/24h p = 0,001(244). Cette équivalence du doxazosin dans les baisses des pressions artérielles a également été observée avec le captopril (25 - 50 mg/j), et avec un antagoniste calcique, la nifedipine (30 - 60 mg/j) dans une étude prospective parallèle sur 30 diabétiques de type 2 suivis 12 semaines. Sous doxazosin (2 - 8 mg/j ou 16 mg/j), PAS/PAD = 150 ± 3/95 ± 2 mmHg avant traitement ; 143 ± 3/84 ± 3 mmHg après traitement ; sous IEC, 153 ± 3/93 ± 1 mmHg puis 139 ± 3/89 ± 3 mmHg ; sous nifedipine : 155 ± 4/93 ± 1 mmHg puis 141 ± 3/84 ± 1 mmHg (ns entre les groupes ; p < 0,01 *versus* pré-traitement pour tous les groupes) (245).

Chez ces mêmes patients bien contrôlés (HbA1c en moyenne à 6,2 %) ayant une durée moyenne d'évolution de 8 ans et une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 100 et 600 mg/j à l'inclusion, la mise sous alphabloquants s'est accompagnée d'une augmentation de la clairance de la créatininémie et d'une baisse de la protéinurie au même titre que les IEC (c'est le résultat inverse de l'étude précédemment citée pour l'excrétion urinaire d'albumine) : respectivement de 99 ± 8 à 122 ± 8 ml/min/1,73 m² (p < 0,01) et 2,66 ± 0,05 à 1,76 ± 0,02 mg/j/1,73 m²/min (p < 0,01) et pour les IEC : de 93 ± 6 à 109 ± 9 ml/min/1,73 m² (p < 0,05) et 2,70 ± 0,05 à 2,03 ± 0,04 mg/j/1,73 m²/min (p < 0,05). Cette étude sur un petit nombre de patients menée sur 12 semaines seulement mérite d'être contrôlée (245).

Sous alphabloquant, le taux de triglycérides était significativement ($p < 0,05$) diminué de $2,10 \pm 0,18$ à $1,78 \pm 0,17$ g/l. Le taux de HDL-cholestérol était significativement ($p < 0,01$) augmenté de $0,40 \pm 0,03$ à $0,44 \pm 0,03$ g/l (*Tableau 11*) (245). Cette amélioration n'est cependant pas constatée dans une autre étude sur 47 patients (246).

L'étude prospective de 1 292 hommes hypertendus sur 1 an évaluant 6 thérapeutiques en parallèle n'observe pas de variation du profil lipidique sous alphabloquants (216). Des effets indésirables sont signalés dans 12 % des cas sous prazosin *versus* 7 % sous captopril, 6 % sous placebo, 5 % sous atenolol, 4 % sous diltiazem et 3 % sous hydrochlorothiazide : asthénie (13 *versus* 8 % sous placebo), somnolence (12 *versus* 6 %), hypotension orthostatique (12 *versus* 5 %) (247).

L'insulinosensibilité évaluée par épreuves de clamps euglycémiques était significativement augmentée sous doxazosin (augmentation de la captation et de l'oxydation du glucose sous traitement, $p < 0,01$) (242). Cette amélioration est confirmée par des méthodes semblables chez 47 diabétiques de type 2 hypertendus randomisés en groupes parallèles et en double aveugle sous bunazosin (alphabloquant, 3, 6, 12 mg/j) ou atenolol (bêtabloquant 25, 50 ou 100 mg/j) pendant 16 semaines. L'insulinosensibilité reflétée par l'utilisation du glucose est plus importante sous bunazosin que sous bêtabloquant ($p < 0,05$) (246).

Cependant les alphabloquants n'ont pas démontré d'efficacité en terme de morbi-mortalité sur le risque cardio-vasculaire chez l'hypertendu, *a fortiori* chez le diabétique de type 2 hypertendu car ils n'ont pas été évalués à cet effet (206).

Le groupe de travail recommande de réserver les alphabloquants à la seconde intention chez le diabétique de type 2 hypertendu, en raison de l'absence d'études en ayant validé l'efficacité sur le risque cardio-vasculaire et plus accessoirement du risque d'hypotension orthostatique (accord professionnel).

— Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Ils sont d'introduction récente, ont des effets hémodynamiques similaires à ceux engendrés par les IEC et sont moins responsables de toux. Ils sont en cours d'évaluation chez le diabétique hypertendu et n'ont pas été évalués en terme d'efficacité sur le risque cardio-vasculaire chez l'hypertendu tout venant. Cependant, ils ont des points communs avec les IEC et leur bonne tolérance clinique est susceptible d'améliorer la compliance des patients (206) (205).

Le groupe de travail recommande de réserver les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au traitement de seconde intention chez le diabétique de type 2 hypertendu (accord professionnel).

Les associations d'antihypertenseurs font l'objet de développements, leur but étant d'augmenter la compliance des patients et l'efficacité des médicaments sur le contrôle tensionnel basée sur la synergie éventuelle des différents composants. Leur place n'a pas été évaluée dans ce travail chez le diabétique.

De la même façon, les associations d'antihypertenseurs à faible dose très récemment mis sur le marché en France restent à évaluer chez le diabétique.

IV.2.3. La place des mesures hygiéno-diététiques dans la prise en charge de l'hypertension artérielle

Les recommandations officielles américaines stipulent qu'un apport de sel quotidien inférieur à 2,4 g par jour est souhaitable (248). Cette mesure ne fait pas l'unanimité. Certains préconisent de réduire l'apport sodé dans la population générale, y compris chez les sujets normotendus, tandis qu'à l'inverse, les détracteurs signalent que les effets bénéfiques éventuels de la réduction de l'apport sodé sur la morbi-mortalité ne sont pas démontrés.

Quel est l'impact éventuel d'une restriction des apports sodés sur les chiffres tensionnels ?

Trois méta-analyses récentes font le point dans la population générale et il n'y a à notre connaissance pas d'étude de grande envergure dans la littérature :

- la première méta-analyse (249) regroupait 56 études randomisées où l'apport sodé était estimé par les excrétions urinaires de sodium. Les mesures tensionnelles étaient effectuées en aveugle. Environ 3 500 personnes ont été incluses. Une baisse de l'apport de sodium de 100 mmol par jour se traduisait par la baisse de la PAS de 3,7 mmHg (2,35-5,05 mmHg ; $p < 0,001$) chez les hypertendus contre 1 mmHg (0,51 - 1,56 mmHg ; $p < 0,001$) chez les normotendus et n'était pas significative pour la PAD ($p = 0,09$) chez les hypertendus ou les normotendus ;
- la deuxième méta-analyse (250) regroupait 32 études et 2 635 patients normo ou hypertendus. La baisse de l'apport sodé de 100 mmol/j se traduisait par une baisse des PAS/PAD chez les hypertendus de -5,8/-2,5 mmHg et chez les normotendus de -2,3/-1,4 mmHg ;
- la dernière méta-analyse (251) (qui prend celle de Midgley en compte) comportait 58 essais chez des hypertendus (définis par une PAD > 90 mmHg et/ou la prise d'un traitement antihypertenseur). L'excrétion urinaire de sodium était prise en compte pour confirmer la réduction d'apport sodé. Une réduction de sodium de 118 mmol par jour se traduisait par une baisse de la PAS de 3,9 mmHg (IC à 95 % : 3,3-4,8 ; $p < 0,001$) et de la PAD et de 1,9 mmHg (IC à 95 % : 1,3-2,5 ; $p < 0,001$). L'analyse de 56 essais menés chez des normotendus montrait qu'une réduction plus importante de l'apport sodé à 160 mmol par jour était nécessaire pour assurer une baisse isolée de la PAS de seulement 1,2 mmHg (IC à 95 % : 0,6-1,8 ; $p < 0,001$) tandis que la baisse de la PAD n'était pas significative ($p = 0,12$). Cette méta-analyse conclut à l'absence de nécessité de réduire l'apport sodé dans la population générale. En revanche, la réduction de l'apport sodé peut être utilisée comme un traitement adjuvant de l'hypertension artérielle.

Seule une étude qui prendrait la morbi-mortalité comme critère principal de jugement permettrait de lever les incertitudes sur l'intérêt réel d'une restriction sodée.

L'effet des mesures hygiéno-diététiques dans le contrôle de la pression artérielle a été évalué chez 201 patients (252) hypertendus soumis de façon randomisée pendant 5 ans, soit à une prise en charge intensive : intervention diététique (avec un objectif fixé d'une perte de poids d'au moins 4,5 kg ou 5 % du poids chez ceux en surpoids), arrêt du tabac, régime sodé limité à 4,5 g de sel (ou 1 800 mg de sodium) par jour, apport d'alcool réduit à pas plus de 2 verres (ou 26 g d'alcool) par jour, exercice physique régulier (3 séances de 30 minutes par semaine) ; soit à l'absence de prise en charge spécifique. À 5 ans, la perte pondérale a été significativement plus importante, de -2,7 kg ($p < 0,001$) dans le groupe « éduqué », tout comme l'a été la différence de pourcentage de patients ayant suivi le régime désodé : de

25 % dans le groupe interventionnel *versus* 8 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Lors d'une analyse multivariée prenant en compte la variation de poids, le tabagisme, la restriction sodée, la réduction d'alcool, seule persistait une relation significative entre la perte de poids et la modification de la pression artérielle alors qu'il n'y avait pas de relation indépendante notamment entre l'apport sodé et les variations de pressions artérielles. Ainsi, une perte de poids de 4,5 kilos était associée à une baisse de la PAS de 2,1 mmHg et de la PAD de 1,51 mmHg. Il faut cependant noter que seulement 87 % des patients ont terminé l'étude et que l'analyse n'était pas en intention de traitement.

D'autres études sur régime hypocalorique, activité physique, perte de poids et contrôle de la pression artérielle ont été analysées aux chapitres I et II.

Le groupe de travail estime que les mesures diététiques analysées au chapitre I et dominées par la réduction calorique en cas de surpoids sont importantes dans le cadre d'une prise en charge globale du patient, y compris pour améliorer le contrôle d'une hypertension artérielle. Faute d'études validées de morbi-mortalité, la réduction sodée systématique ne fait pas partie des conseils diététiques au diabétique de type 2 hypertendu (accord professionnel).

Recommandations

Les valeurs cibles de la pression artérielle chez le diabétique de type 2 sont définies à 140-80 mmHg. L'instauration d'une thérapeutique antihypertensive et/ou la modification d'une thérapeutique antihypertensive en cours sont recommandées au-dessus de ces valeurs (grade B).

Toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être prescrites au patient diabétique de type 2. Seuls les diurétiques à doses modérées, les bêtabloquants (cardiosélectifs) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été évalués en terme de bénéfices sur la morbi-mortalité (grade A). L'une de ces 3 classes, au choix du clinicien, sera donc privilégiée comme monothérapie de première intention (accord professionnel).

En cas d'échec d'une monothérapie à atteindre ou à maintenir la pression artérielle < 140-80 mmHg, il est recommandé d'associer les antihypertenseurs (grade A). Les antagonistes calciques, les antihypertenseurs centraux, les alphabloquants et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont des agents antihypertenseurs utilisables en bi ou plurithérapies chez le diabétique de type 2 (accord professionnel).

Les effets indésirables des différentes classes d'antihypertenseurs sont les mêmes que chez le non-diabétique. Lors de l'instauration d'un traitement par IEC ou bêtabloquants, la vigilance est conseillée vis-à-vis du risque hypoglycémique des sulfamides hypoglycémiantes ou de l'insulinothérapie (grade C).

La prise en charge hygiéno-diététique du patient diabétique de type 2, dominée par une réduction calorique individualisée, est un élément important du traitement du patient diabétique hypertendu (accord professionnel).

IV.3. Anomalies lipidiques

Le groupe de travail a décidé de ne pas analyser la littérature sur ce thème, dont il souligne néanmoins l'importance dans la stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2.

En effet, l'AFSSAPS (6) élabore des recommandations concernant les hypolipémiants et il conviendra de se reporter à ces recommandations pour la prise en charge médicamenteuse, ainsi qu'aux recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (5).

Le groupe de travail insiste néanmoins sur les valeurs d'intervention lipidologiques qui avaient été recommandées en 1999 par l'ANAES dans les « recommandations sur le suivi du patient diabétique de type 2 » (1), et sur l'importance d'une prise en charge agressive de ces anomalies vis-à-vis du risque cardio-vasculaire du diabète sucré.

Recommandations

Une thérapeutique hypolipémiante est recommandée chez le diabétique de type 2 qui présente des anomalies lipidiques après obtention du meilleur contrôle glycémique possible.

Les modalités (valeurs cibles, choix du médicament, surveillance) de la thérapeutique hypolipémiante choisie se conformeront aux recommandations sur le diagnostic, le suivi et le traitement des dyslipidémies établies par l'ANAES et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé publiées en 2000.

IV.4. Les antiagrégants

Chez le diabétique le risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, de mort cardio-vasculaire est 2 à 4 fois supérieur à celui de la population générale (253). Des anomalies plaquettaires ont été décrites chez ces patients comme l'hyperactivité plaquettaire, l'excès de sécrétion de bêta-thromboglobuline et de thromboxane B2. Des concentrations élevées du facteur 8 Von Willebrand, de fibrinogène, un déficit de la fibrinolyse sont probablement impliqués dans l'angiopathie diabétique (254). L'utilisation des antiagrégants plaquettaires est donc logique.

L'AFSSAPS a réalisé en février 1999, une revue de la littérature sur le sujet et a précisé les conditions d'utilisation de l'aspirine chez le diabétique de type 2 (5).

Recommandations

L'aspirine à dose modérée (≤ 100 mg/jour) est recommandée en prévention primaire chez le diabétique de type 2 lorsque existent d'autres facteurs de risque vasculaire associés au diabète sucré, en particulier une hypertension artérielle (grade A).

V. LA PLACE DE L'ÉDUCATION DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Le diabète est une maladie chronique et il est habituel de dire que l'éducation est la pierre angulaire du traitement de tous les diabétiques. Le but est d'éviter ou de différer la survenue des complications. Dans cette optique, des programmes d'éducation ont été élaborés qui impliquent à la fois les instances gouvernementales mais également toute une chaîne de médecins et d'acteurs paramédicaux, le patient étant au centre du débat. Nous n'avons pas pour objectif de faire une revue exhaustive des méthodes d'éducation, mais nous nous sommes intéressés aux questions suivantes :

V.1. Quel est l'impact de l'éducation sur l'évolution du diabète ?

Avant d'aborder le sujet, il est important de préciser quelles sont les méthodes habituelles d'évaluation des programmes d'éducation. Plusieurs méthodes sont possibles :

- L'évaluation des résultats : c'est la méthode la plus communément employée. Le but est de faire l'état des lieux avant de démarrer une méthode d'éducation et d'évaluer quelles modifications d'attitude, de comportement, sur la connaissance ont été induites par le programme d'éducation. Cette méthode a l'avantage d'être quantifiable et d'être aisément utilisée dans les programmes de routine.
- L'évaluation du procédé d'éducation : cette méthode permet d'évaluer l'impact d'un programme en cours, son fonctionnement. Elle identifie par ailleurs les sujets concernés et permet d'améliorer l'efficacité du programme si besoin est.
- Les méthodes quantitatives : elles s'appliquent aux 2 procédés ci-dessus. L'utilisation de tests physiologiques, de tests de connaissances, d'échelles d'évaluation, de questionnaires de satisfaction est employée pour dresser une analyse quantitative. Ils sont faciles à réaliser et à analyser car généralement standardisés et applicables à de larges populations.
- Les méthodes qualitatives : ce sont des procédures faciles d'utilisation, applicables par exemple aux participants d'une séance d'éducation. Elles s'appuient sur les réponses à des questionnaires ouverts qui s'adressent, soit aux médecins, soit aux infirmières, soit aux patients. Ceux-ci sont facilement compris des intervenants, permettant une analyse détaillée de certains éléments. Leur intérêt est aussi d'être utilisables chez des patients appartenant à des groupes ethniques minoritaires, ou qui ont peu de connaissances. Des réponses dans le langage courant permettent d'évaluer au plus près les besoins des patients, ce que ne permettent pas parfois certaines échelles d'évaluation, trop rigides. Ils sont très fréquemment utilisés (QS *infra*) (255).

Les études suivantes méritent d'être rapportées :

- Soixante-trois diabétiques de type 2 ont été évalués après avoir rempli un questionnaire, faisant état de la fréquence de l'autosurveillance, du suivi du régime, de la pratique d'un exercice physique et de leur adhésion aux consignes fournies sur les 6 semaines précédentes (256). Leur âge moyen était de 64 ans et 80 % des patients étaient des retraités. Ils appartenaient à la classe moyenne, avaient une durée moyenne de diabète de 3,2 ans. Une analyse de régression multivariée mettait en évidence une relation significative entre l'hémoglobine glyquée et le fait de s'autocontrôler ($P < 0,05$), de suivre les consignes diététiques ($P < 0,01$), et de pratiquer un exercice physique régulier ($P < 0,01$). Ces trois mesures étaient des facteurs prédictifs significatifs d'une adhésion ultérieure au traitement du diabète ($p < 0,02$).
- Le soutien social, c'est-à-dire de l'entourage, et le « site de contrôle » (défini par le comportement issu des connaissances individuelles qu'un patient a d'une situation, composé de ses attentes et de la valeur qu'il attribue aux résultats escomptés) sont 2 paramètres qui semblent entrer en ligne de compte. Quatre cent soixante-cinq diabétiques de type 2 (257), échantillon d'un groupe plus important, ont été sollicités par des agences publiques ou privées pour répondre à un questionnaire basé sur des échelles d'évaluation. Leur vécu du diabète (degré d'autonomie, de responsabilité), le soutien

social dont ils bénéficiaient (à l'égard du contrôle glycémique, de l'alimentation, de l'exercice physique et de la perte pondérale) ont été pris en compte dans le degré d'adhésion au régime. L'analyse en régression multiple révèle que leur vécu du diabète ainsi qu'un soutien social sont significativement prédictifs d'une adhésion aux consignes diététiques (étude ouverte, non randomisée, degré de signification non fourni).

- Il ne semble pas y avoir de différence entre les hommes et les femmes diabétiques de type 2 à l'égard de l'attitude adoptée lors de la découverte d'un diabète et de l'adhésion aux mesures préconisées pour une prise en charge individualisée. C'est ce qu'indique l'étude de 1 201 patients diabétiques (105), 65 % d'entre eux étant des femmes. Les patients ont été sollicités par la poste pour retourner un questionnaire basé sur la DAS (*Diabetes Attitude Scale*, échelle qui permet d'évaluer les attitudes d'un patient et adaptée d'un questionnaire initialement destiné aux professionnels de santé). Sept facteurs sont pris en compte : l'importance de l'éducation des professionnels de santé, l'observance des patients à l'égard des conseils médicaux, la prise en compte de la gravité du diabète de type 2, l'importance du contrôle glycémique dans la réduction des complications, l'impact du diabète sur la vie des patients, le rôle de l'autonomie des patients, et l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire. Les programmes d'éducation sont significativement ($p < 0,05$) plus suivis par les femmes (78 %) que par les hommes (72 %). Les hommes avaient un niveau d'études plus élevé : 61 % avaient fréquenté le collège contre 49 % des femmes (degré de signification non donné). Chez les diabétiques de type 2 (soit environ la moitié de l'effectif) il n'y avait pas de différence d'approche des 7 paramètres en fonction du sexe. Le type d'enseignement pratiqué par les médecins a été évalué pour savoir si le discours était différent en fonction du sexe du patient (suivi du régime, pratique d'un exercice physique, d'un autocontrôle glycémique, inspection des pieds). La seule différence significative ($p < 0,01$) observée est que plus d'hommes ont dit avoir reçu des consignes à l'égard de l'exercice physique que de femmes (96 % *versus* 88 %). Lorsque c'est l'adhésion à diverses mesures qui est évaluée (prendre ses antidiabétiques oraux, regarder l'état de ses pieds, pratiquer un exercice physique, pratiquer l'auto-surveillance glycémique, suivre les consignes diététiques), les hommes sont plus enclins à pratiquer l'exercice physique que les femmes, respectivement 68 *versus* 51 % ($p < 0,01$), tandis qu'une tendance non significative d'une bonne adhésion à l'auto-surveillance glycémique a été observée chez la femme plus que chez l'homme : 77 *versus* 70 % (ns). Cette étude non randomisée ne reflète peut-être pas la population générale de diabétiques, elle est individuellement validée par les réponses à un autoquestionnaire (rempli par le patient seul).
- La connaissance à l'égard de la prise en charge individualisée du diabète peut être influencée par le niveau scolaire. Une étude ouverte non randomisée japonaise (111) collige les 187 questionnaires remplis par des diabétiques de type 2 qui comportent 20 questions sur la connaissance de leur maladie. Les patients étaient âgés en moyenne de 56 ± 12 ans, avaient une durée de diabète de 4 ± 5 ans et étaient moyennement contrôlés (HbA1c à $10,9 \pm 2,4$ %). Leur niveau d'études a été pris en compte, de même que leur niveau socio-économique. Le questionnaire a été élaboré par l'équipe médicale. Lorsque des différences dans le degré de connaissance étaient observées, 4 variables étaient associées au niveau de connaissance (en analyse multivariée) : l'éducation ($p < 0,0001$), l'âge ($p < 0,008$), la durée du diabète ($p = 0,0098$), et le niveau socio-économique ($p = 0,04$). Ce sont les patients jeunes avec un niveau d'études élevé issus de classes socio-économiques élevées et ayant une durée de diabète longue qui ont rempli avec le

plus d'exactitude le questionnaire de connaissances. Cependant, le mode de recrutement des patients, l'absence de randomisation, le type de questionnaire sont autant d'éléments limitants dans l'interprétation de cette étude. L'importance du niveau socio-économique dans l'adhésion aux consignes est observée dans une autre étude menée sur 156 patients, diabétiques de type 2 (258) (Mexicains âgés de 56 ans en moyenne et ayant un diabète évoluant depuis 9 ans en moyenne, issus de 2 institutions) qui acceptèrent de remplir un questionnaire (celui-ci regroupe des données générales, précise leur niveau socio-économique, le type de soins prodigués, la présence éventuelle de complications, l'importance du soutien familial). L'adhésion aux mesures diététiques était significativement associée au niveau socio-économique ($p = 0,001$). L'adhésion au traitement semblait également associée au niveau d'études ($p = 0,001$). Cependant, leur niveau social était un peu particulier puisque 51 % des patients n'avaient pas d'assurance maladie.

- Une autre étude cas-contrôle a inclus 886 diabétiques (259), les 2/3 diabétiques de type 2 et multicompliqués, comparés à 1 890 sujets contrôles sans complication. Tous ont été soumis à un questionnaire qui prenait en compte l'accessibilité à l'information (degré d'autonomie, soutien social, modalités et fréquence des séances d'éducation). Les patients qui ne bénéficiaient pas d'actes d'éducation ont présenté un risque accru de voir des complications se développer (OR = 4,1 ; 95 % IC, 1,7 - 9,7).

V.2. Observance dans la vie quotidienne des recommandations données au patient

Le manque d'adhésion aux mesures d'éducation préconisées relève peut-être d'une absence d'évaluation et d'expérience du patient à l'égard de sa maladie et de la perception qu'a le patient de celle-ci.

Dix-sept femmes diabétiques de type 2 identifiées d'après une liste de patientes définies comme « exemplaires », c'est-à-dire sans hospitalisation liée au diabète dans les 12 mois précédents, ayant une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7 % l'année précédente, et participant activement à la prise en charge de leur diabète ont été identifiées par un panel d'experts du Centre de Recherche et d'Apprentissage du Diabète aux États-Unis (DTRC) (260). Leur âge moyen était de 59 ans (46 - 69). Toutes ont suivi les programmes d'éducation diabétique préconisés par l'Association Américaine du Diabète. Treize d'entre elles étaient caucasiennes et 10 d'entre elles étaient traitées par insuline. Leur diabète évoluait depuis en moyenne 11 ans. Cinq questions ouvertes leur ont été posées : « Parlez-moi de votre expérience à propos de la prise en charge de votre diabète ? Quels sont les facteurs à votre avis qui sont impliqués dans l'excellente prise en charge de votre diabète ? Que signifie le terme « bonne santé » pour vous ? Quelle différence faites-vous entre bonne santé et avoir un diabète ? Que faites-vous pour rester en bonne santé ? ». Les données ont été analysées par de petits groupes d'experts. Les participantes décrivent 3 phases successives par lesquelles elles sont passées : la phase « d'application de règles », qui correspond à une phase d'acquisition des connaissances ; la phase « d'application des données », phase durant laquelle les patientes conceptualisent le diabète comme un travail, et non comme une maladie, et la dernière phase qui correspond à « l'application à la vie quotidienne ». Le passage à cette troisième phase nécessite de leur part une prise de conscience de leur « autosuffisance » et de leur côté « performant » dans la prise en charge de leur diabète. Leur diabète s'intègre maintenant à la vie quotidienne, ce qui nécessite des ajustements dans leur façon de penser et d'agir. À ce stade, les patientes ont acquis un large répertoire d'attitudes et ont une grande confiance dans leur décision, à la différence de leur

situation en phase 1 où elles pratiquaient l'auto-surveillance glycémique parce « qu'on leur a dit de le faire ». Le manque de suivi des recommandations sur la prise en charge du diabète y compris par les patients qui essaient de contrôler leur diabète au mieux est peut-être le reflet d'une difficulté à concilier les contingences liées à la bonne prise en charge d'un diabète avec les exigences de la vie quotidienne.

D'autres facteurs interviennent dans l'observance des recommandations : l'analyse (en ouvert) de 51 Mexicains-Américains, diabétiques de type 2 (261) depuis au moins 6 mois et non compliqués, sur la base de questionnaires souligne que le choix du patient à l'égard de son traitement est conditionné par une croyance dans la médecine moderne (plus elle est forte, meilleure est l'observance), le souhait d'agir et d'être « normal », le désir d'éviter l'apparition d'une symptomatologie clinique (asthénie de l'hyperglycémie par exemple), et par des contingences économiques. Les questionnaires n'étaient cependant pas validés.

V.3. L'éducation et les médecins

Avant d'éduquer les patients, un travail considérable a été effectué afin d'augmenter l'information des médecins par le biais de brochures imprimées ou de stages d'éducation. Treize essais cliniques randomisés évaluent l'efficacité de l'enseignement par le biais de brochures éducatives. Aucune différence significative entre le groupe « éduqué » et le groupe contrôle n'a été observée. La différence entre les groupes oscillant de -3 à 243 % (104). Les mêmes conclusions sont issues d'une méta-analyse sur l'impact des interventions médicales éducatives (262).

Si l'on considère que le diabète est l'association « d'événements à répétition et de détails », et que des actes omis inconsciemment sont autant de barrages à l'initiation d'une action de prévention ou d'éducation, il n'est pas surprenant de constater qu'il faille en permanence rappeler au médecin quelle attitude adopter, par le biais de revues, de méthodes informatisées, ou par l'élaboration de listes d'objectifs ou de recommandations. Il semblerait que ces méthodes aient démontré un intérêt dans la pratique quotidienne (263).

Le médecin a-t-il la même vision du diabète et de ses conséquences que son patient ?

Une discordance entre les souhaits du médecin et la perception du patient pourrait être impliquée dans le manque d'adhésion du patient aux consignes données pour contrôler sa glycémie. Quarante-deux patients diabétiques dont 16 sont de type 2 (264) (âgés de 47 ans en moyenne avec une durée moyenne de diabète de 19 ans, traités par insuline, et une durée de scolarité de 15 ans) ont été soumis à un questionnaire (le *Subject Perception of Diabetes Scale* ou SPDS). Leurs médecins étaient parallèlement soumis à un autre questionnaire. Tous 2 prenaient en compte 4 dimensions : la gravité de la maladie, le coût et l'autogestion des complications, l'adhésion et le bénéfice immédiat escompté du suivi (éviter les hypoglycémies, les symptômes d'hyperglycémie), et les bénéfices escomptés à plus long terme de l'adhésion aux mesures (éviter les complications). Des scores de discordance éventuelle avaient été établis entre les 2 questionnaires suivant une échelle allant de -4 à +4. La plupart des patients étaient en accord avec la perception de leur médecin, notamment sur le plan de la gravité de la maladie et des bénéfices escomptés à court ou long terme. Les patients étaient convaincus que leur condition était moins grave et que l'adhésion aux mesures était moins coûteuse et plus bénéfique que ne le croyaient leurs médecins. Il ne semblait pas que ce manque de concordance relatif soit à l'origine d'un manque d'adhésion de la part des patients dans les mesures préconisées par leurs médecins.

Quels sont selon les médecins les facteurs limitant une bonne prise en charge du diabète ?

Les attitudes, les croyances et la pratique de 370 médecins américains (médecins généralistes, endocrinologues et internistes, la plupart exerçant depuis plus de 20 ans) traitant au moins 25 diabétiques annuellement ont été étudiées par le biais d'un questionnaire (265). Celui-ci évaluait notamment les barrières qui empêchaient, selon eux, une bonne prise en charge du diabète. Les réponses étaient cotées de 1 à 5 à l'aide d'une échelle (1 : jamais ou rarement un problème ; à 5 : toujours problématique). Les médecins croyaient que la non-adhésion des patients aux consignes diététiques était l'un des obstacles principaux au soin (score à 3,81). Les autres obstacles rapportés ont été par ordre décroissant : un mauvais taux de remboursement, le manque de temps, le manque de personnel de soutien à l'extérieur du cabinet pour poursuivre l'éducation, le manque de recommandations claires, le manque de réunions communes médicales et enfin l'absence d'assistance médicale auprès du médecin (les 3 premiers items ont un score compris entre 2,74 et 3,81, les deux derniers vont de 1,81 à 2,22). Le manque d'adhésion du patient était perçu par le médecin comme étant un obstacle majeur à la délivrance des soins, sans qu'une analyse plus précise soit possible.

Comment les médecins s'y prennent-ils lors des consultations à l'égard des patients ?

L'enregistrement en vidéo de 3 consultations successives entre 18 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués et leurs médecins, tous volontaires (biais de recrutement) permet une approche de l'état des lieux de la prise en charge initiale d'un patient. L'analyse (266) de 54 d'entre elles montrait que la première consultation servait essentiellement à construire une relation médecin-patient. La deuxième permettait de discuter des objectifs du traitement. La troisième servant à dresser le tableau psycho-social du patient. Dans cette étude ouverte, la première consultation était significativement plus longue que les consultations ultérieures ($p < 0,0001$). Le médecin laissait parler son patient durant la première visite, tandis qu'il parlait plus longtemps durant les visites ultérieures ($p < 0,01$). Le temps accordé aux patients par le médecin diminuait progressivement depuis la consultation initiale à la troisième consultation ($p < 0,0001$). Les patients qui se sont dits extrêmement satisfaits ($n = 25$ consultations) ont été comparés à ceux qui étaient moins satisfaits ($n = 19$ consultations). Cette comparaison montrait que le médecin donnait plus d'éléments d'orientation, faisait plus de paraphrases ($p < 0,05$) lorsque les patients étaient extrêmement satisfaits, que le médecin semblait plus intéressé également ($p < 0,05$). Le patient qui se disait extrêmement satisfait semblait cependant beaucoup plus optimiste que le non-satisfait ($p < 0,05$). La méthodologie et le tout petit nombre de patients ne permettent pas d'extrapoler les résultats à des effectifs plus larges.

Les méthodes d'éducation sont nombreuses et hétérogènes et sont répertoriées dans le *tableau 12*.

Expérience allemande

L'expérience allemande est fréquemment citée en référence (267). En Allemagne, les diabétiques de type 2 sont exclusivement suivis par les médecins généralistes et les médecins spécialisés en médecine interne. Pour ces médecins, un programme d'éducation a été élaboré et structuré en 4 modules qui abordent les points suivants : définition du diabète, comment le surveiller, préciser les bases d'un régime hypocalorique, les soins des pieds, l'importance de l'activité physique, le contrôle des carnets d'auto-surveillance. Une évaluation des connaissances était réalisée en fin de programme. Ce programme d'éducation a été évalué dans une étude prospective contrôlée menée sur un an. Une perte de poids

significative a été objectivée. Une diminution de moitié du nombre de prescriptions d'antidiabétiques oraux a été observée. En 1991, les autorités nationales allemandes décidaient de promouvoir à l'échelon national le STTP (*Structured Treatment and Teaching Programme*) et d'assurer la rémunération des médecins. En échange, ces médecins s'engageaient à suivre des cours d'éducation. Le programme destiné aux patients comprenait 5 sessions de 90 à 120 minutes menées sur une période de 4 semaines. D'autres sessions étaient ultérieurement organisées. Les séminaires étaient préparés en tenant compte des recommandations élaborées par l'Association Allemande du Diabète.

En 1993-94, 108 médecins ainsi que leurs assistants ont assisté à cette formation, pré-requis à la rémunération. Cent trois ont été interviewés et les données concernant les patients de 20 d'entre eux ont été colligées. L'hémoglobine glyquée diminuait significativement chez les patients traités par insuline ($n = 125$) ($9,6 \pm 2,5 \%$ à $8,1 \pm 1,4 \%$; $p < 0,001$). Les doses d'insuline augmentaient significativement ($0,45 \pm 0,24$ à $0,49 \pm 0,25$ unités/Kg de poids/jour ; $p < 0,001$) (268).

Tableau 12. Éducation : les différentes méthodes et leurs résultats.

Auteur	Type d'étude	But de l'étude	Effectif	Résultats
GRUESSE, 1993 (269)	PRO (interviews) non contrôlée	Évaluer l'impact d'un programme rémunéré d'enseignement en routine clinique sur des médecins entraînés préalablement.	17 médecins	↓ poids (patients) (p < 0.001) ↓ HbA1c (p < 0.0001) ↓ nombre d'ADO (p < 0.0001)
JOERGENSEN, 1995 (270)		Collection des données des patients de ces médecins. 4 sessions de 90 – 120 minutes par groupes de 4 à 8.	179 patients	
REDHEAD, 1993 (271)	PRO nC	Évaluer à 6 mois l'impact de l'éducation par une infirmière rémunérée par groupes de 12 (5 sessions de 1 heure) sur HbA1c et le poids sur test de connaissance (score max : 12).	158 diabétiques type 2 volontaires parmi 518 sélectionnés de façon randomisée	↓ HbA1c 10,7 → 9,6 % (p < 0.01) → poids ns ↑ connaissances 6,2 → 10,5 (p < 0.01)
LITZELMAN, 1993 (272)	PRDA C	Évaluer l'impact de l'éducation sur le nombre d'amputations à 12 mois (éducation, apprentissage des soins de pieds).	352 diabétiques type 2	↓ lésions graves (OR = 0.41 ; IC à 95 % : 0,16 – 1 ; p = 0.05) ↑ examens des pieds par le médecin (p = 0.04)
AGEWALL, 1994 (273)	PRO groupes parallèles C	Évaluer l'impact d'une prise en charge multifactorielle sur 3 ans (réunions – cours) sur le CT, l'HbA1c, PAD, tabac, facteurs cardio-vasculaires.	508 hypertendus avec CT ≥ 6.5 mM et/ou tabagisme et/ou diabète	↓ tabagisme (p = 0.04) → HbA1c ns → maxi mortalité cardio-vasculaire ns ↓ AVC 2 % vs 6,7 % (p < 0.017)
DOMENECH, 1995 (274)	P NR Groupe contrôle	Évaluer sur 1 an l'impact de l'éducation par groupes de 5 à 8 par des médecins généralistes éduqués (4 x 90 min 1 semaine) en HbA1c, le poids (problème : utilisation du VLCD dans groupe étudié).	40 diabétiques type 2 vs 39 diabétiques contrôles	↓ poids -2,4 ± 0,5 vs -0,4 ± 0 kg p < 0.001 ↓ nombre d'ADO p < 0.001 → HbA1c ns
PIÉBER, 1995 (275)	PC	Évaluer l'impact de l'éducation (4 sessions de 90 – 120 min par groupes de 4 à 8) par médecin traitant à 6 mois sur HbA1c et le poids.	53 diabétiques type 2 vs 55 contrôles	↓ poids de 2,6 kg (p < 0.001) ↓ HbA1c de 0,92 % entre les groupes (p < 0.01) ↓ PAS (-16,6 mmHg), ↓ PAD (-11 mmHg) ↓ TG ↓ CT (p < 0.006)

* p < 0.01 ; P : prospective ; R : randomisée ; O : ouverte ; ADO : antidiabétiques oraux ; nC : non contrôlée ; DA : double aveugle ; C : contrôlée ; ns : non significatif ; NR : non randomisée ; CT : cholestérol ; VS : versus.

Tableau 12 (suite). Éducation : les différentes méthodes et leurs résultats.

Auteur	Type d'étude	But de l'étude	Effectif	Résultats
WEINBERGER, 1995 (276)	RC	Évaluer l'impact de la prise en charge infirmière à 1 an entre les consultations médicales sur l'HbA1c (contacts téléphoniques 1 fois / mois pour promouvoir l'éducation diététique, parler d'hypo / hyperglycémie), faciliter l'accès aux soins. Évaluation de la qualité de la vie (SF-36).	204 diabétiques type 2 vs 71 contrôles (âge : 64 ans)	↓ HbA1c, 10,5* vs 11,1 % p = 0.046 amélioration modeste du contrôle glycémique, sans modification de la qualité de vie
CAMPBELL, 1996 (277)	PR nC	Évaluer 4 programmes d'éducation : minimum (2h) (n = 59) visites individuelles (au moins 1 fois / mois) (n = 57) ; suivi plus intensif (périodes de 3 jours) (n = 66) et programme comportemental (visites à domicile – téléphone – suivi intensif adapté au patient (n = 59). À 1 an : HbA1c, poids, CT, consultation ophtalmologique.	241 diabétiques type 2	↓ HbA1c d'environ -3,3 % (signification ?) ↓ poids (ns pour les 4 groupes) pas de différence sur les baisses d'HbA1c et de poids entre les 4 groupes
DE SONNAVILLE, 1997 (278)	PC	Évaluer le « diabète service » (DS prise en charge intensive multidisciplinaire) à 2 ans sur HbA1c, le CT, le tabagisme.	350 diabétiques type 2 vs 68 contrôles	↓ HbA1c 7,4 → 7 % (DS) ↑ HbA1c 7,4 → 7,6 % contrôles (p = 0.004) ↓ CT (p = 0.002), fumeurs ns
GAEDE, 1999 (279)	PR	Évaluer chez des diabétiques microalbuminuriques l'impact d'une approche multifactorielle sur la survenue de complications (conseils diététiques, exercice, arrêt du tabac, traitement des facteurs de risque) sur 4 ans par rapport à des contrôles qui suivent les recommandations danoises de 1988.	160 diabétiques type 2 x contrôles	↓ HbA1c 7,6 vs 9 % ↓ LDL-CT 2,9 vs 3,3 mmol/l ↓ PAS 138 vs 145 mmHg ↓ risque de néphropathie ↓ progression de la rétinopathie ↓ progression neuropathie

* p < 0.01 ; P : prospective ; R : randomisée ; O : ouverte ; ADO : antidiabétiques oraux ; nC : non contrôlée ; DA : double aveugle ; C : contrôlée ; ns : non significatif ; NR : non randomisée ; CT : cholestérol ; VS : versus.

Quelle est l'efficacité des soins en pratique générale ? L'outil informatique est-il une aide ?

Une méta-analyse (280) évalue l'efficacité des soins en pratique générale chez les diabétiques. Cinq essais randomisés comparant la pratique générale au suivi hospitalier en ambulatoire ont été identifiés. Mille cinquante-huit patients étaient concernés, âgés en moyenne de 58 ans. Il n'y a pas eu de différence dans le contrôle métabolique des patients suivis à l'hôpital ou en médecine générale (différence pondérée pour l'hémoglobine glyquée : -0,26 à 0,25 %). Les patients randomisés dans le groupe médecine générale adhéraient mieux au suivi et étaient moins perdus de vue (OR = 3,05, IC : 2,15 à 4,33). L'utilisation d'un système informatisé en médecine générale qui permettait de programmer des examens, de relancer des patients négligents, de les inciter à consulter en cas de mauvais résultats, avait tendance à favoriser la prise en charge. Les valeurs d'hémoglobine glyquée étaient plus basses (différences pondérées à -0,28 %, -0,59 à 0,003 %) et le nombre de perdus de vue était significativement plus bas (OR = 0,37, 0,22 à 0,61). Le taux de mortalité n'était pas différent de celui mesuré lorsque la prise en charge était hospitalière (OR = 1,06, 0,53 à 2,11).

Dans deux essais, un excès de mortalité était constaté en pratique générale car les patients n'étaient pas immédiatement contactés lors de mauvais résultats. Cette étude ne permettait pas cependant d'évaluer l'importance des mesures éducatives dans le type de prise en charge. Elle constatait la supériorité d'une prise en charge rapprochée en médecine générale.

V.4. L'acte éducatif en pratique courante

Il doit être étalé dans le temps et être évolutif, en respectant les quelques principes suivants :

V.4.1. Établir un diagnostic éducatif

- Intégrer l'histoire de la maladie dans la propre histoire du patient : Quel âge a le patient ? - Quel âge a le diabète ? - Quel est le degré d'évolution de la maladie ? - Quel retentissement sur la vie du patient : personnel, familial, social, professionnel - A-t-il déjà des complications ?
- Définir les compétences du patient à résoudre seul des problèmes : activité professionnelle - habitude de prendre des décisions - degré de possibilités de compréhension - niveau d'aptitude éducative - relations avec la famille, les proches.
- Situer le niveau de connaissance du patient sur sa maladie et son traitement. Quelles sont ses représentations à propos de son corps, de sa maladie et de son traitement ? Comment se représente-t-il ses pieds, sa circulation artérielle, son hygiène, son diabète, son avenir personnel. À quel niveau se situe sa connaissance des complications podologiques ?
- Identifier les traits psychologiques qui interviennent dans son comportement, ses croyances de santé par rapport à son affection chronique. Quelles sont ses réactions en rapport avec ces croyances ? Est-il dans le déni par exemple ?
- Explorer son projet à court et long terme, ses désirs exprimés ou exprimables.

Le diagnostic éducatif permet de situer les bases du projet d'éducation à partir du patient pris dans sa globalité.

V.4.2. Concevoir et partager un projet de soins avec le patient

Ce projet doit répondre aux impératifs biomédicaux, rejoindre au plus près les critères de qualité de vie du patient et s'adapter au mieux à son propre projet. Par exemple :

- reconnaître l'utilité des soins des pieds ;
- repérer toute anomalie nécessitant un examen médical ;
- déclencher cet examen médical ;
- le projet éducatif sera rédigé sous la forme suivante : « le patient sera capable de (verbe d'action) (complément d'objet direct) (conditions de réalisation) ». Par exemple : « le patient sera capable de limer plutôt que couper ses ongles de pieds lorsqu'il ressent le besoin de les raccourcir ».

V.4.3. Évaluer en permanence le niveau d'acquisition et valider les acquis

Cette évaluation s'entend par rapport au soignant qui situe ainsi mieux son action. Elle se conçoit aussi par rapport au soigné qui mesure ainsi la portée de ses efforts passés et à venir. Le soignant doit pouvoir contrôler la capacité du soigné à réaliser l'objectif qui doit toujours être évaluable. Dans notre dernier exemple, le praticien regardera et contrôlera l'exécution, par le patient ou son entourage, des soins des pieds. Il donnera, si nécessaire, à nouveau les conseils, mais adaptés aux besoins présents du patient.

Recommandations

Une éducation du patient diabétique de type 2 à la prise en charge de sa maladie est recommandée car elle améliore l'observance du traitement non pharmacologique, favorise la réduction pondérale et est associée à un meilleur contrôle glycémique (grade C). L'autosurveillance glycémique est un outil utile pour cette éducation (accord professionnel).

Le projet éducatif devra être personnalisé. Il sera énoncé en termes d'objectifs et devra être conduit en termes de « savoir-faire ». L'entourage du patient doit être associé au projet éducatif (grade C).

L'éducation du diabétique de type 2 devra être régulièrement réévaluée, pour s'assurer de la manière dont le patient intègre progressivement à sa vie quotidienne les objectifs d'éducation (accord professionnel).

ANNEXE I. SUIVI DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 A L'EXCLUSION DU SUIVI DES COMPLICATIONS

Ces recommandations concernent le « Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications ». Sont exclus du cadre de ces recommandations :

- le dépistage du diabète.
- les modalités thérapeutiques du diabète et des facteurs de risque vasculaire qui lui sont souvent associés.
- le suivi et le traitement des différentes complications.
- la grossesse chez la diabétique et les mesures particulières à proposer chez la femme diabétique souhaitant un enfant.
- le diabète gestationnel.
- la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause chez la femme diabétique.
- l'intolérance au glucose.

DIAGNOSTIC

- Le diabète sucré est défini par une glycémie à jeun (au moins 8 h de jeûne) $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) vérifiée à 2 reprises (grade B). Ce critère de diagnostic n'est pas un seuil d'intervention pharmacologique.
- Il n'est pas recommandé de doser l'hémoglobine glyquée ni de réaliser une hyperglycémie par voie orale pour poser le diagnostic de diabète sucré (accord professionnel).
- Les arguments en faveur du diabète de type 2 sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, index de masse corporelle supérieur à 27 (kg/m²), absence de cétonurie (ou faible), antécédents familiaux de diabète de type 2 (accord professionnel).
- La découverte d'une complication, en dehors de sa prise en charge spécifique, ne modifie pas les règles de suivi vis-à-vis du dépistage et de la prévention des autres complications. Elle les renforce (accord professionnel) dans la mesure où la présence d'une complication majore le risque de survenue des autres complications de la maladie.

ÉDUCATION DU PATIENT

- L'éducation occupe une place importante dans la prise en charge et le suivi du diabétique de type 2 (grade B).
- Les consultations initiales doivent comporter un contenu d'éducation : donner des informations sur ce qu'est le diabète, ses complications et son traitement ; assurer une formation à l'autogestion de la maladie et du traitement, en particulier dans les domaines de la diététique et de l'activité physique, de manière que le patient puisse acquérir une réelle autonomie (accord professionnel).
- Lors des consultations de suivi, il convient d'évaluer les acquis du patient en matière d'éducation, de comportements, d'observance du traitement hygiéno-diététique (régime alimentaire, exercice physique, arrêt du tabac) (accord professionnel).

SUIVI GLYCÉMIQUE

- Un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour retarder, voire prévenir, la survenue et/ou ralentir la progression des complications dites microvasculaires (recommandation de grade A).

- Un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour prévenir la survenue des complications cardio-vasculaires (recommandation de grade B).
- Le suivi du contrôle glycémique du diabète de type 2 doit reposer sur le dosage de l'HbA1c effectué tous les 3 à 4 mois.
- Pour un patient donné, le dosage de l'HbA1c doit être pratiqué dans le même laboratoire, pour permettre de comparer les résultats successifs. Le compte rendu du laboratoire doit spécifier la technique utilisée, si cette technique a été certifiée par les sociétés internationales de standardisation, l'intervalle des valeurs normales et les coefficients de variation intra et interlaboratoire. La technique utilisée doit de préférence doser la seule HbA1c (valeur normale 4 – 6 %) et les coefficients de variation doivent être inférieurs à 5 %.
- Les objectifs glycémiques se traduisent en objectifs d'HbA1c. Ils doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du contexte psychosocial. Les critères suivants doivent être pris comme référence :
 - l'objectif optimal à atteindre est une valeur d'HbA1c $\leq 6,5$ %,
 - lorsque l'HbA1c est $\leq 6,5$ %, il n'y a pas lieu de modifier le traitement (sauf effets secondaires, par exemple un risque d'accident hypoglycémique sous sulfamides ou insulinothérapie),
 - lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 % et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée, en fonction de l'appréciation par le clinicien du rapport avantages/inconvénients du changement de traitement envisagé,
 - lorsque la valeur de l'HbA1c est > 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée (accord professionnel).
- L'autosurveillance glycémique ne doit pas être recommandée de principe pour le suivi du diabète de type 2 traité par le régime et/ou les hypoglycémifiants oraux car son intérêt dans cette indication n'est pas actuellement démontré (grade B).
- L'autosurveillance glycémique est cependant utile, *a priori* à titre temporaire, pour les 3 indications suivantes (accord professionnel) :
 - sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et d'un exercice physique régulier, elle constitue souvent un outil précieux d'éducation,
 - déterminer la posologie d'un sulfamide en début ou lors d'un changement de traitement oral (notamment pour prévenir les hypoglycémies asymptomatiques),
 - en cas de maladie intercurrente ou de prescription d'une médication diabétogène.
- Une autosurveillance glycémique régulière est nécessaire chez le diabétique de type 2 traité par l'insuline (grade B).
- La mesure de la glycémie au laboratoire n'est pas indispensable pour le suivi du diabète de type 2.
- La mesure de la glycémie au laboratoire garde un intérêt dans les cas particuliers suivants (accord professionnel) :
 - pour contrôler la précision des mesures de glycémie capillaire chez un patient qui pratique l'autosurveillance glycémique,
 - en cas de changement de traitement, en particulier prescription de sulfamides, ou encore affection intercurrente ou prescription d'une médication diabétogène, chez un patient qui ne pratique pas l'autosurveillance glycémique. Il est alors utile d'avoir des résultats glycémiques sans attendre 3 mois la valeur de l'HbA1c,
 - lorsque les techniques disponibles du dosage de l'hémoglobine glyquée ne répondent pas aux exigences de qualité définies plus haut. Il est sans doute alors préférable de disposer d'une mesure fiable de la glycémie.
- Les mesures de la glycosurie et de la fructosamine ne sont pas recommandées pour le suivi du diabétique de type 2 (accord professionnel).

SUIVI DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE

- Le suivi du diabète de type 2 comporte le suivi et la prise en charge des facteurs classiques de risque vasculaire souvent associés au diabète sucré (tabagisme, hypertension artérielle, anomalies lipidiques) (grade A).
- Un risque cardio-vasculaire global, calculé à partir des équations de Framingham et/ou Laurier, égal ou supérieur à 2 % par an justifie une intervention thérapeutique (accord professionnel). Un chiffre inférieur n'exclut pas de traiter les facteurs de risque qui dépassent les seuils définis dans ces recommandations.
- Toutes les mesures visant à aider l'arrêt d'un tabagisme doivent impérativement être mises en œuvre.
- La pression artérielle doit être mesurée à chaque consultation.
- La définition de l'hypertension artérielle est la même que chez le non-diabétique : pression artérielle systolique (PAS) habituellement ≥ 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) habituellement ≥ 90 mmHg (accord professionnel).
- Un bilan lipidique à jeun doit être effectué une fois par an chez le diabétique de type 2. Il comporte la mesure du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides, la mesure ou le calcul (si triglycérides $< 4,5$ g/l) du LDL-cholestérol.
- Au terme de 6 mois d'une diététique appropriée et après obtention du meilleur contrôle glycémique possible, la valeur du LDL-cholestérol sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipidémiant.

Définition des anomalies du LDL-cholestérol justifiant une intervention médicamenteuse chez le diabétique de type 2 non compliqué (prévention secondaire exclue).

Catégories de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux en g/l (mmol/l)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 sans autre facteur de risque	$\geq 1,90$ (4,9)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant un autre facteur de risque	$\geq 1,60$ (4,1)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant au moins deux autres facteurs de risque	$\geq 1,30$ (3,4)

1. Après mise en œuvre 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 œstrogénothérapie 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 140/90 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours) ;
 - HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (0,9 mmol/l) ;
 - taux des triglycérides > 2 g/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 de niveau de risque.

Valeurs du LDL-cholestérol calculées (si triglycérides $< 4,5$ g/l) ou mieux directement mesurées.

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS OCULAIRES

- Un bilan ophtalmologique, effectué par un ophtalmologiste, doit être pratiqué dès le diagnostic puis une fois par an chez le diabétique de type 2 non compliqué.
- Le bilan ophtalmologique annuel comprend la mesure de l'acuité visuelle après correction optique, la mesure de la pression intraoculaire, l'examen du cristallin et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire réalisé au biomicroscope.
- L'angiographie en fluorescence n'est pas un examen de dépistage et n'a pas d'indication dans le suivi du diabète de type 2 tant que l'examen biomicroscopique du fond d'œil ne montre pas de complications.

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS RÉNALES

- L'insuffisance rénale est une complication grave du diabète de type 2 : il s'agit le plus souvent d'une néphropathie diabétique (atteinte glomérulaire) mais il peut aussi s'agir d'une néphropathie d'un autre type ou d'une pathologie rénovasculaire. Le suivi du diabétique de type 2 aura donc comme objectif le dépistage et la prévention d'une atteinte rénale chez le diabétique.
- Un bon contrôle glycémique et tensionnel prévient le risque de survenue d'une néphropathie diabétique (grade B).
- Il convient de mesurer une fois par an la créatininémie à jeun. Il est recommandé de calculer à partir de la créatininémie la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft :

$$C \text{ (ml/min)} = \frac{140 - \text{âge (année)} \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

K = 1,25 pour l'homme et 1 pour la femme.

Si la créatinine est exprimée en mg/l, il faut en multiplier le chiffre par 8,8 pour l'obtenir en $\mu\text{mol/l}$.

- Des explorations complémentaires, à commencer par la mesure de la clairance de la créatinine endogène, doivent être envisagées impérativement dans les cas suivants (accord professionnel) : présence d'une albuminurie, d'une hématurie ou d'une infection urinaire ; créatininémie > 105 $\mu\text{mol/l}$ (11,8 mg/l) chez la femme et > 135 $\mu\text{mol/l}$ (15,2 mg/l) chez l'homme ; clairance calculée (Cockcroft) \leq 60 ml/min.
- La présence d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 est un marqueur de gravité générale (notamment vis-à-vis du risque cardio-vasculaire) de la maladie, plus qu'un marqueur spécifiquement néphrologique. Elle incitera à renforcer la prise en charge dans tous les domaines. La présence d'une microalbuminurie est aussi un facteur prédictif du risque de développer une protéinurie mais n'est pas un facteur prédictif direct validé du risque de développer une insuffisance rénale chronique chez le diabétique de type 2.
- Il convient de pratiquer une fois par an chez le diabétique de type 2 la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard. Ce test a aussi pour but de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire qui demandent des explorations spécifiques et qui peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie.
- Il convient de mesurer une fois par an la microalbuminurie, si le test par la bandelette urinaire standard est négatif. Cette mesure de la microalbuminurie peut se faire sur un échantillon urinaire au hasard (exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine) ou sur les urines de la nuit et/ou des 24 h. Le résultat sera considéré comme pathologique s'il est confirmé à deux reprises (un dépistage, deux confirmations).
- Une microalbuminurie et/ou une protéinurie confirmées devront être quantifiées sur les urines des 24 h.

- Un examen cyto bactériologique des urines systématique annuel n'est pas recommandé.

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES ET PRÉVENTION DE LA PLAIE DU PIED

- Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathie périphérique symptomatique. Recherche par l'interrogatoire de paresthésies et/ou de douleurs.
- Les explorations neurophysiologiques ne sont pas recommandées dans le cadre du suivi du diabète de type 2 non compliqué.
- Il convient de procéder une fois par an à un examen clinique méthodique du pied pour dépister les sujets à risque de développer une lésion :
 - recherche d'une neuropathie sensitive par l'évaluation de la sensibilité tactile de la plante et du dos du pied, si possible en utilisant la méthode standardisée du monofilament Nylon,
 - recherche d'une artériopathie par la palpation des pouls périphériques,
 - recherche de déformations du pied et/ou de cals.
- Il convient, à chaque consultation, chez les patients à risque, d'enlever chaussures et chaussettes pour inspecter le pied et rechercher petite lésion, troubles trophiques, fissure, érythème, mycose...
- Il convient, au minimum une fois par an, de rappeler les règles d'éducation du patient à risque concernant l'hygiène du pied : choix de chaussures adaptées, inspection et lavage réguliers du pied, signaler aussitôt toute lésion suspecte, éviter les traumatismes...
- Il convient, une fois par an, de rechercher par l'interrogatoire les principaux symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie autonome à expression clinique : hypotension artérielle orthostatique, troubles digestifs, anomalies de la vidange vésicale, impuissance... (accord professionnel).
- La recherche d'une neuropathie autonome par des examens complémentaires n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques d'appel (accord professionnel).

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

- Il convient une fois par an de procéder à l'examen clinique suivant dans le domaine cardio-vasculaire :
 - interrogatoire à la recherche de signes typiques ou atypiques évocateurs d'angor et/ou de claudication intermittente et/ou d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire,
 - palpation des pouls pédieux et tibial postérieur,
 - auscultation à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux.
- Il convient une fois par an de pratiquer un ECG de repos.
- Des explorations complémentaires (ECG d'effort et/ou scintigraphie myocardique) seront proposées en cas de signes cliniques typiques ou atypiques d'angor ou en cas d'anomalies sur l'ECG de repos. Ces explorations ne sont pas recommandées, sauf cas particulier, chez le patient asymptomatique dont l'ECG de repos est normal (accord professionnel).
- Des explorations complémentaires des gros vaisseaux, à commencer par l'exploration écho-doppler, ne sont pas recommandées à titre systématique mais seront proposées en cas d'anomalies à l'examen clinique.

DIVERS

- L'examen annuel du diabétique de type 2 doit comporter la recherche clinique d'une éventuelle infection cutanée ou génito-urinaire, de même qu'un examen de la bouche et des dents (accord professionnel).
- Il convient chez le sujet âgé (en moyenne âge > 70 ans, définition à moduler par les comorbidités) d'être vigilant vis-à-vis du risque d'hypoglycémie liée au traitement et vis-à-vis du risque d'insuffisance rénale. Les polymédications doivent être réduites au mieux (accord professionnel).
- Si le diabète du sujet âgé est connu et bien équilibré depuis plusieurs années, il n'y a pas lieu de modifier les objectifs ni le traitement. Si le diabète est diagnostiqué chez un patient âgé, un objectif de HbA1c comprise entre 6,5 et 8,5 % peut servir de référence mais il est essentiel d'individualiser cet objectif en fonction du contexte médical et social (accord professionnel).
- Chez le diabétique âgé, la survenue d'une somnolence, d'une déshydratation, d'une altération de l'état général doit faire aussitôt mesurer la glycémie (accord professionnel).

RYTHME DES CONSULTATIONS

- Pour un diabétique de type 2 non compliqué dont l'équilibre est stable, le rythme de suivi recommandé est représenté sur le *tableau* suivant :

Tous les 3-4 mois*	Une fois par an
Interrogatoire	
<ul style="list-style-type: none"> • Éducation (autonomie, règles hygiéno-diététiques...) • Observance du traitement • Autosurveillance glycémique (si prescrite) • Problèmes psychosociaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Éducation (autonomie, règles hygiéno-diététiques...) • Observance du traitement • Autosurveillance glycémique (si prescrite) • Problèmes psychosociaux • Tabagisme ? • Évaluation complémentaire de la prise en charge de sa maladie par le patient : « Savez-vous quels sont les résultats du dépistage des complications ? », « Quand devez-vous être dépisté de nouveau ? » • Symptômes de complications cardio-vasculaires ou neurologiques • Pour les femmes en âge de procréer : contraception ou désir d'enfant ?
Examen clinique	
<u>Examen clinique complet</u> et en particulier :	
<ul style="list-style-type: none"> • Poids • Tension artérielle • Examen des pieds 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen des pieds : état cutané, neuropathie sensitive (monofilament Nylon ± diapason) • Réflexes ostéotendineux • Palpation des pouls • Recherche de souffles abdominaux, fémoraux, et carotidiens • Recherche d'une hypotension orthostatique • Examen de la bouche, de la sphère ORL, de la peau
Examens paracliniques	
<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen par un ophtalmologiste • ECG de repos • Bilan lipidique à jeun : LDL, HDL, triglycérides et cholestérol total • Créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft • Protéinurie et hématurie, recherche d'infection par bandelettes urinaires • Si pas de protéinurie, recherche de microalbuminurie
<p>Lors de la première visite d'un patient diabétique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les patients dont le diabète est déjà connu : anamnèse du diabète, traitement actuel et résultats des bilans précédents ; - diabète nouvellement diagnostiqué : recherche de signes en rapport avec un diabète secondaire ; - pour tous : antécédents médicaux, traitements en cours, antécédent familiaux coronariens, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, habitudes alimentaires et activité physique, statut socio-économique ; - diagnostic éducatif : « Que sait-il ? Quelles sont ses possibilités ? » 	

* pour un patient équilibré.

ANNEXE II. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L'HYPERGLYCEMIE

Ce texte est basé sur les recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 publiées en 1999 par l'AFSSAPS (5).

Les cliniciens ont à leur disposition 3 classes de médicaments hypoglycémisants ou antihyperglycémisants pour traiter le diabétique de type 2 qui échappe aux mesures diététiques appropriées. Ce sont, par ordre alphabétique :

- les biguanides ;
- les inhibiteurs des alpha-glucosidases ;
- les sulfamides hypoglycémisants et les molécules apparentées.

Une 4^e classe, les thiazolidines diones et les autres molécules ligantes du PPAR- γ , ne sera pas analysée car elle est en Europe au stade du développement. L'une des molécules de cette classe, la troglitazone, est commercialisée aux USA.

I. LES BIGUANIDES : LA METFORMINE

Cette classe médicamenteuse a fait l'objet d'une revue récente de la littérature très complète, ne comportant pas moins de 460 références (281).

Son unique représentant est la metformine (la phenformine assez souvent responsable d'acidose lactique n'est plus commercialisée). La metformine est disponible depuis 1957 en Europe alors qu'elle n'a été introduite sur le marché américain qu'en 1995.

I.1. Pharmacologie et modalités d'emploi

Sur le plan pharmacologique, la molécule est absorbée essentiellement au niveau de l'intestin grêle, le pic sérique est atteint après 1,5 à 2 heures et son absorption est complète en 6 heures. La metformine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et sa demi-vie plasmatique après une administration orale varie de 2 à 5 heures. La metformine n'est pas métabolisée par le foie et est excrétée intacte par les reins. Chez le sujet ayant une fonction rénale normale, le médicament ne s'accumule pas, tandis que chez le diabétique en insuffisance rénale, l'accumulation du produit est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte rénale. Ainsi, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, la concentration plasmatique qui succède à une prise orale de 850 mg de metformine est de 2,5 fois supérieure à celle d'un sujet témoin sain.

Les mécanismes d'action de la metformine restent encore mal connus (le lecteur peut se reporter à la revue de la littérature précédemment citée) ; ils consisteraient pour l'essentiel en une diminution de la production hépatique de glucose en présence d'insuline, associée à un effet anorexigène modéré. Une certaine amélioration modérée de l'insulinorésistance musculaire a été décrite dans quelques travaux mais non retrouvée dans d'autres. L'insulinosécrétion n'est pas stimulée. Ainsi, les biguanides prescrits seuls ne sont pas pourvoyeurs d'hyperglycémies chez le diabétique de type 2.

La metformine est prescrite en 2 ou 3 prises par jour, au cours ou à la fin des repas principaux afin de minimiser les effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. La dose usuelle

initiale est de 500 ou 850 mg d'abord 1 fois puis 2 fois par jour, avec une augmentation de 1 comprimé par jour toutes les 2 semaines jusqu'à ce que le contrôle glycémique désiré soit atteint mais sans dépasser 2 000 à 2 550 mg par jour (2 comprimés à 500 mg matin et soir ou 3 comprimés à 850 mg par jour, 1 comprimé à chaque repas) (282). Même si cette posologie de 2 550 mg par jour en 2 ou 3 prises a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, une analyse récente objective que l'effet dose-réponse maximal est obtenu pour 2 000 mg par jour. L'HbA1c baisse de 0,6 % sous 500 mg de metformine par rapport au placebo ($p < 0,01$) et de 2 % sous 2 000 mg ($p < 0,01$). La baisse de l'HbA1c observe une courbe dose-réponse, une différence d'HbA1c est observée lorsque la posologie est portée de 1 500 à 2 000 mg ($p < 0,001$). La différence observée entre 2 000 et 2 500 mg n'est pas significative ($p = 0,1$) ce qui suggère un effet plateau (étude prospective randomisée en double insu *versus* placebo sur 11 semaines chez 451 patients) (282). La metformine est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante car la molécule de petite taille traverse la barrière placentaire et ses effets sur le fœtus sont inconnus.

I.2. Efficacité en monothérapie

I.2.1. Efficacité *versus* placebo

Sept études randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo, menées en groupes parallèles ou croisés, sur au moins 12 semaines sont répertoriées dans la revue de la littérature citée plus haut. Le nombre de sujets inclus a varié de 8 à 112, la posologie de la metformine de 500 à 3 000 mg par jour. Les patients avaient un IMC ≥ 27 kg/m², la durée du diabète n'excédait pas 6 ans. Les baisses des glycémies à jeun ($p < 0,05$) variaient de -9 à -86 mg/dl, celles de l'hémoglobine glycosylée de -0,8 à -2,0 % ($p < 0,05$) (281).

Une méta-analyse (qui a pris en compte 9 essais randomisés contrôlés metformine *versus* placebo) observait une baisse des glycémies à jeun de -2 mmol/l en faveur de la metformine (IC à 95 % : -2,4 à -1,7) et de l'hémoglobine glyquée de -0,9 % (IC à 95 % : -1,1 à -0,7) tandis qu'aucune variation pondérale significative n'était observée (283).

L'étude de Garber (282) qui n'était pas prise en compte dans la méta-analyse précédente portait sur 451 diabétiques de type 2 et observait l'effet dose-réponse lors du traitement par metformine. Comme indiqué *supra*, la posologie optimale était de 2 000 mg par jour, même si certains patients bénéficiaient d'une augmentation de posologie à 2 500 mg par jour. Des effets indésirables étaient observés chez 28 % des patients sous metformine (contre 15 % des patients sous placebo, $p = 0,02$), et étaient de 27 % à 2 000 mg ($n = 73$) avec arrêt du traitement chez 4 % d'entre eux, et passait à 30 % chez ceux sous 2 500 mg ($n = 77$) avec un arrêt du traitement chez 10 % d'entre eux (diarrhées : 19 *versus* 14 % respectivement, anorexie : 1 *versus* 5 %). À l'inverse, la prescription de 500 mg par jour n'était responsable d'aucun trouble digestif par rapport au placebo : respectivement 16 *versus* 13 %. Il n'y avait pas de relation linéaire entre la posologie prescrite et la survenue d'événements indésirables, ce qui suggère que l'augmentation progressive des doses de metformine évite partiellement leur survenue.

I.2.2. Essais d'équivalence

De nombreux essais ont également comparé l'effet de la metformine à celui des sulfamides hypoglycémifiants.

Une méta-analyse (283) a colligé les résultats de 10 essais prospectifs randomisés entre 1957 et 1996. La conclusion était que la baisse des glycémies à jeun et des hémoglobines

glyquées sous metformine ne différait pas significativement de celle observée sous sulfamides hypoglycémiantes (de l'ordre respectivement de 1,8 et 2,0 mmol/l pour la glycémie à jeun, et 1,3 et 1,1 % pour l'hémoglobine glycolysée). Le poids diminuait de 1,2 kilo sous metformine et augmentait de 1,7 kilo sous sulfamides hypoglycémiantes. La différence de poids moyen en fin d'étude entre metformine et sulfamides hypoglycémiantes était significative, de -2,9 kilos (IC à 95 % : -4,4 à -1,1).

L'UKPDS (284) a démontré que la prescription de metformine chez les sujets en surpoids (poids > 120 % poids idéal, IMC moyen 31) était associée à une réduction du risque de survenue d'événements liés au diabète de 32 % (IC à 95 % : 13-47, $p = 0,002$), de décès liés au diabète de 42 % (IC à 95 % : 9-63, $p = 0,017$), et de décès toutes causes confondues de 36 % (IC à 95 % : 9-55, $p = 0,011$) dans le groupe dit intensif sous metformine comparé au groupe dit conventionnel. Dans le groupe intensif, la metformine offrait une supériorité sur les sulfamides ou l'insuline en terme d'événements liés au diabète ($p = 0,0034$), de mortalité globale ($p = 0,021$) et d'accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,032$). La différence observée pour l'infarctus du myocarde n'était pas significative ($p = 0,12$). Ces chiffres sont issus de l'analyse « en intention de traiter ». Or une minorité importante de patients a changé de traitement en cours d'étude, ce qui, du moins suivant l'opinion de la majorité des experts, relativise le résultat brut sans cependant l'annuler. Après 9 ans de suivi, sous monothérapie, un équilibre glycémique correct ($HbA1c < 7\%$) n'est obtenu avec de la metformine chez les obèses que dans 13 % des cas, contre 24 % dans le groupe sulfamides et 28 % dans le groupe insuline et 9 % des cas grâce au régime seul. Après 3 ans, environ 50 % des patients ne peuvent rester sous monothérapie sous peine de sortie des objectifs glycémiques (285).

I.3. Efficacité en association

I.3.1. Association metformine et sulfamides hypoglycémiantes

De nombreuses études ont démontré que l'addition de metformine aux sulfamides hypoglycémiantes ou de sulfamides hypoglycémiantes à la metformine se traduisait par un effet additif sur la baisse de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée.

Trois études contrôlées *versus* placebo sont colligées dans la revue de la littérature de Cusi (281) précédemment citée. Le nombre de sujets oscille entre 30 et 423, la durée des études oscille de 5 à 29 semaines. Les baisses des glycémies à jeun et des hémoglobines glyquées observées variaient respectivement de 5 à 31 % ($p < 0,05$) et de 7 à 19 % ($p < 0,05$), lorsque la metformine était associée aux sulfamides, tandis que dans les 3 études, il n'y avait aucune différence observée sur ces 2 paramètres dans le bras sulfamides-placebo (ns).

Un essai randomisé (286) en groupes parallèles, en double insu, a été mené pendant 29 semaines chez des diabétiques de type 2 modérément obèses dont le diabète n'était pas contrôlé par des mesures diététiques appropriées. Deux cent treize patients ont été randomisés vers l'association metformine/glyburide et 209 vers glyburide seul. Les glycémies à jeun ont été significativement plus basses dans le premier groupe : $10,5 \pm 0,2$ *versus* $14,6 \pm 0,2$ mmol/l ; $p < 0,001$. De la même façon, l'hémoglobine glyquée était plus basse : $7,1 \pm 0,1$ *versus* $8,7 \pm 0,1$ % ; $p < 0,001$.

L'addition précoce de metformine aux patients traités par sulfamides hypoglycémiantes, lorsque la glycémie à jeun était comprise entre 6 et 15 mmol/l, a permis une baisse de la glycémie à jeun de $-0,47$ mmol/l ($-0,82$ à $-0,13$) par rapport au groupe sulfamides seuls ($+0,44$ $0,07$ à $0,81$; $p < 0,00001$) et de l'HbA1c à $7,5$ *versus* $8,1$ % ($p < 0,006$) (analyse intermédiaire à 3 ans de 591 patients de l'UKPDS initialement randomisés dans le groupe

intensif sulfamides et qui ont échappé en cours d'étude aux objectifs du traitement intensif) (287).

Cependant, en termes non plus de contrôle métabolique mais d'événements liés au diabète, les résultats de l'UKPDS (284) concernant l'association metformine-sulfamides hypoglycémisants sont aussi surprenants qu'ils étaient peu attendus compte tenu de l'effet favorable observé sous metformine en monothérapie. Un excès de mortalité cardio-vasculaire a été observé avec cette association. L'addition de metformine aux patients traités par sulfamides seul a en effet été associée à une augmentation du risque de décès liés au diabète de 96 % (IC à 95 % : 2-275, $p = 0,039$) et de décès toutes causes confondues de 60 % ($p = 0,041$) par rapport aux patients restés sous sulfamides hypoglycémisants seuls. La méthodologie est *a priori* correcte car les patients ont été randomisés entre les 2 groupes. Le groupe sous metformine et sulfamides comprenait 268 patients. Le groupe sous sulfamides seuls comprenait 269 patients. L'interprétation de ces données est cependant délicate : le nombre de sujets décédés dans le groupe témoin a été inférieur au nombre attendu tel qu'il se dégage de l'ensemble de la cohorte de l'UKPDS (par comparaison à ce sous-groupe). Le nombre de décès constatés dans ces sous-groupes est-il insuffisant pour conclure ? Il est possible également que le nombre de décès soit imputable au fait que ce sont les plus mal contrôlés qui sont inclus (mais dans les deux groupes) et qu'ils représentent la population la plus exposée à voir survenir une pathologie cardio-vasculaire.

Ces constatations divergentes entre la survenue des événements liés au diabète sous metformine employée seule (effet cardio-vasculaire favorable *versus* sulfamides seuls) et sous metformine employée en association (effet délétère sur la mortalité *versus* sulfamides) ouvrent un débat qui n'est pas résolu, même si le groupe de travail, comme d'ailleurs les experts de l'UKPDS, estime qu'il ne faut pas retenir comme réel l'excès de mortalité observé avec l'association. Ces divergences de résultats incitent néanmoins à la prudence avant de systématiser les conclusions de l'UKPDS concernant les comparaisons entre les différentes médications. En effet, nombre de patients ont changé de traitement ce qui relativise les résultats des analyses « en intention de traiter ».

I.3.2. Association metformine et inhibiteurs des alpha-glucosidases

L'association semble efficace. Une étude multicentrique sur 1 an menée chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures diététiques appropriées et par la prescription de metformine ont ultérieurement été traités par acarbose. L'ajout de cette molécule s'est accompagné d'une baisse significative des glycémies à jeun de 25 mg/dl, des glycémies postprandiales (mesure des aires sous la courbe) d'environ 30 %, et de l'hémoglobine glyquée de 0,8 % par rapport au placebo (tous les résultats : $p < 0,01$) (288).

I.3.3. Combinaison metformine et insuline

La metformine peut être ajoutée à l'insuline prescrite en multi-injections ou à de l'insuline intermédiaire administrée le soir au coucher (schéma dit *bed-time*). Les combinaisons seront analysées au chapitre « insulinothérapie ».

I.4. Effets indésirables liés à la prescription de metformine

Ils sont de deux ordres :

Troubles digestifs

Les principaux effets secondaires de la metformine sont d'ordre digestif et surviennent dans 20 % à 30 % des cas : diarrhée (cas le plus fréquent), nausées, anorexie, flatulences, troubles

du transit, goût métallique dans la bouche. Démarrer le traitement progressivement (cf. paragraphe I.1.) et prendre les comprimés pendant ou à la fin des repas permet de les réduire. Si les troubles digestifs persistent, le groupe de travail recommande d'essayer les différentes metformines commercialisées avant d'arrêter le traitement.

Acidose lactique

L'acidose lactique, définie par un pH < 7,35 et une lactatémie > 5 mmol/l, est très rare avec la metformine. Durant la période allant de 1959 à 1977, 330 cas ont été rapportés associés à l'administration d'un biguanide. Quatre-vingt-cinq pour cent des cas observés étaient liés à la prescription de phenformine (incidence élevée estimée à 1 cas pour 1 000 années-patients). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle cette molécule a été retirée du marché il y a plus de 20 ans. La metformine, qui ne subit pas l'effet de premier passage hépatique et qui est sécrétée par le tubule rénal, est moins pourvoyeuse d'acidose lactique. Son incidence a été réévaluée récemment au moyen d'une enquête rétrospective effectuée sur plus de 41 000 années-patients. Quatre cas « certains » d'acidose lactique et 3 cas « possibles » ont été relevés ce qui correspond à une fréquence de 9,7/100 000 années-patients exposés (IC à 95 % : 0,2-19,1). Il s'agissait de 4 patients âgés de 48, 62, 72, 76 ans dont la prise en charge initiale était motivée par une insuffisance cardiaque (n=2), une bradycardie liée au dysfonctionnement d'un pace maker, un sepsis (n=2). Un des patients avait une insuffisance rénale chronique, l'autre une cirrhose. Trois patients sur 4 sont décédés. Cette étude ne permet d'ailleurs pas d'établir une association causale entre la prise de biguanides et la survenue d'une acidose lactique, trop rare, dont la coexistence est peut être liée à la présence d'une défaillance multiviscérale (289). Au Canada, l'incidence de l'acidose lactique liée à la metformine entre 1980 et 1995 a été de 9/100 000 années-patients (290). Le lecteur intéressé peut se rapporter à 2 revues de la littérature qui soulignent les circonstances d'apparition d'une acidose lactique lors de la prescription de metformine (291)(292). Certains auteurs attirent l'attention sur l'importance du respect des contre-indications et soulignent que la FDA a élargi celles-ci à l'insuffisance cardiaque congestive (293). Le lecteur est également prié de se rapporter aux recommandations de l'AFSSAPS qui détaillent les situations dans lesquelles la prescription de biguanides est contre-indiquée et qui d'ailleurs représentent les contre-indications établies par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à scrupuleusement respecter par les prescripteurs (5).

Conclusions

La metformine est le seul biguanide commercialisé. Ses mécanismes d'action sont mal connus.

L'efficacité hypoglycémiante de la metformine en monothérapie porte à la fois sur la glycémie à jeun et sur les glycémies postprandiales et est comparable en moyenne à celle des sulfamides hypoglycémiants (grade B). La posologie est progressive jusqu'à un maximum de 2 550 mg/jour (3 comprimés par jour de metformine 850).

Les bithérapies : sulfamides-metformine ou metformine-inhibiteurs des alpha-glucosidases sont plus efficaces sur le niveau glycémique que chacune des monothérapies correspondantes (grade B).

La prise de poids est moindre sous metformine que sous sulfamides et/ou insuline (grade A).

À bon contrôle glycémique égal, la metformine chez le patient obèse (IMC > 28 kg/m²) réduit le risque microvasculaire du diabétique de type 2 de la même façon que les sulfamides

ou l'insuline et il apparaît qu'elle offre, du moins en monothérapie, une supériorité sur les sulfamides en terme de mortalité et vis-à-vis du risque de survenue des différents événements liés au diabète (vraisemblablement les événements cardio-vasculaires).

Les effets indésirables de la metformine sont de fréquents troubles digestifs et très rarement une acidose lactique. La prescription de metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale en pratique lorsque la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft est < 60 ml/min. Il est conseillé de ne pas dépasser la posologie de 2 comprimés à 850 g par jour si le DFG est < 100 ml/min. Une pathologie cardio-vasculaire évolutive représente une contre-indication relative à la metformine.

II. LES INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES

II.1. Pharmacologie et modalités d'emploi

Ces molécules retardent la digestion des glucides complexes par une inhibition compétitive des enzymes intestinales, les alpha-glucosidases, chargées d'hydrolyser les polysaccharides en monosaccharides. On conçoit que ces médicaments soient surtout efficaces sur l'excursion glycémique postprandiale. Cette amélioration de l'hyperglycémie postprandiale s'accompagnant d'une moindre insulinémie postprandiale.

Deux molécules sont commercialisées, l'acarbose et le miglitol.

L'acarbose est faiblement absorbé : 0,5-1,7 %. Il est clivé dans le côlon par les enzymes bactériennes en plusieurs métabolites intermédiaires et 35 % d'une prise orale se retrouvent dans les urines sous la forme de métabolites.

Le miglitol est quant à lui rapidement absorbé par un mécanisme de transport jéjunal identique à celui du glucose, mais n'est pas métabolisé et est excrété par le rein.

Les posologies et modalités d'emploi conseillées de ces médicaments sont les suivantes :

Acarbose : comprimés à 50 et 100 mg. La posologie initiale conseillée est de 50 mg 3 fois par jour, les comprimés étant avalés ou croqués en début de repas. Après 8 semaines d'évaluation, la posologie pourra être majorée à 100 mg 3 fois par jour et, dans de rares cas, pourra être portée à 200 mg 3 fois par jour.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à l'acarbose, l'enfant âgé de moins de 15 ans, les maladies chroniques digestives (associant des troubles de la digestion et de l'absorption, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des antécédents de syndrome subocclusif), l'insuffisance rénale sévère en l'absence de données expérimentales (c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 25 ml/min/ $1,73$ m²), l'allaitement. La prescription d'acarbose pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Miglitol : comprimés à 50 et 100 mg. Le mode de prescription est le même que celui de l'acarbose, mais la posologie maximale conseillée est de 100 mg 3 fois par jour. Les comprimés peuvent être croqués avec la première bouchée de nourriture ou avalés en début de repas. Les contre-indications sont aussi les mêmes que celles de l'acarbose.

II.2. Efficacité en monothérapie

L'analyse de la littérature a identifié les travaux suivants :

- Une revue de la littérature (294) fait état de 13 études randomisées contrôlées *versus* placebo qui ont étudié les effets de l'acarbose sur le contrôle glycémique chez les

diabétiques de type 2 traités par régime seul. Entre 37 et 189 sujets ont été pris en compte sur une durée moyenne de 24 semaines (de 16 à 104 semaines). La dose testée était en général fixe de 300 mg/j (pour 10 études) mais a pu varier entre 150 et 900 mg par jour. Toutes études prises en compte, la glycémie à jeun baisse d'environ $0,24 \pm 0,72$ g/l, la glycémie postprandiale d'environ $0,54 \pm 0,16$ g/l et l'hémoglobine glyquée de $0,90 \pm 0,25$ %.

- Les recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (5) colligent 7 études qui témoignent de l'efficacité de l'acarbose dans ces circonstances, 6 d'entre elles étant communes à la revue précédente.
- Une étude menée chez 126 diabétiques randomisés sous acarbose ou placebo sur 24 semaines a confirmé en intention de traitement une baisse de l'HbA1c de -0,70 % dans le groupe acarbose *versus* -0,27 % sous placebo ($p = 0,04$) (295).
- Cinq études multicentriques randomisées contrôlées *versus* placebo ont été menées sous miglitol (50 ou 100 mg 2 fois par jour). La glycémie à jeun toutes études confondues a baissé de 0,21 g/l, la glycémie postprandiale de 0,46 g/l, et l'hémoglobine glyquée de 0,81 % (294).
- L'UKPDS a comparé chez 1 946 patients parmi lesquels 14 % étaient sous régime seul l'utilisation de l'acarbose (300 mg/j) *versus* placebo à 3 ans. Les résultats étaient une diminution de l'HbA1c de 0,2 % pour les patients traités par acarbose ($p < 0,001$ *versus* placebo) lorsque l'analyse était réalisée en intention de traiter. Chez ceux qui ont été observants au traitement par acarbose ($n = 309$) à 3 ans, l'HbA1c était de 8,1 % *versus* 8,6 % sous placebo ($n = 470$) ($p < 0,0001$) soit une différence de 0,5 % (52 % ont une monothérapie et 34 % un traitement combiné) (296).

Ces différentes études convergent pour montrer sous inhibiteurs des alpha-glucosidases une diminution modérée du niveau glycémique, prédominant sur la glycémie postprandiale.

Quelques études ont eu pour objet de comparer l'action hypoglycémiante des inhibiteurs des alpha-glucosidases aux sulfamides ou à la metformine. Dans la revue générale (294) consacrée aux inhibiteurs des alpha-glucosidases publiée en 1998, étaient citées 5 études multicentriques randomisées contrôlées *versus* placebo sous acarbose ($n = 4$) ou miglitol ($n = 1$), comparés à de la metformine ($n = 1$) ou à des sulfamides hypoglycémiants ($n = 4$) (glibenclamide ou tolbutamide). Ces études ont duré en moyenne 24 semaines et portaient sur de petites séries. Toutes ces études sont également citées dans les recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (5). Elles sont reprises ci-dessous et complétées d'études plus récentes.

Efficacité acarbose *versus* metformine : données de la littérature

- L'étude de Hoffmann (297) a concerné 96 patients non contrôlés par régime seul (HbA1c de 7 à 11 %) randomisés en 3 groupes et traités pendant 24 semaines par acarbose 300 mg/j, metformine 1 770 mg/j, ou placebo. Les 2 médicaments ont été aussi efficaces pour contrôler l'HbA1c : 9,8 % sous placebo, 8,5 % sous acarbose, 8,7 % sous metformine (différence significative acarbose *versus* placebo : $p = 0,0007$, et metformine *versus* placebo : $p = 0,0003$; différence non significative entre acarbose et metformine). Il convient d'observer que la posologie de metformine n'était pas maximale.
- L'étude de Willms (298) sur 12 semaines *versus* placebo conclut dans le même sens chez 62 patients non contrôlés par régime seul ou sulfamides hypoglycémiants : baisse de l'HbA1c de $-2,3 \pm 1,5$ % sous acarbose *versus* placebo ; $-2,5 \pm 0,7$ % sous metformine *versus* placebo ($p = 0,68$ entre metformine et acarbose).

Efficacité acarbose *versus* sulfamides hypoglycémiantes : données de la littérature.

- Une centaine de patients non contrôlés par régime seul ont été randomisés en 3 groupes pendant 24 semaines : acarbose, glibenclamide (dose moyenne : 4,3 mg/j) ou placebo. Comparés au placebo, les deux médicaments ont été aussi efficaces sur l'HbA1c (-1,1 % sous acarbose, -0,9 % sous glibenclamide, ns) (297). Il convient là encore d'observer que la posologie de glibenclamide était loin d'être maximale.
- Une étude concerne la prescription de miglitol (150 à 300 mg/j) *versus* glibenclamide (3,5 à 7 mg/j). Deux cent un patients ont été inclus dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle *versus* placebo. Comparés au placebo, l'HbA1c diminuait de 0,75 % ($p = 0,0021$) sous miglitol, de 1,01 % ($p = 0,0001$) sous glibenclamide (le degré de signification n'étant pas fourni entre miglitol et glibenclamide) au prix de 6 % d'hypoglycémies sous glibenclamide et d'intolérance digestive sous miglitol. Le miglitol paraît moins efficace que le glibenclamide pour réduire l'hyperglycémie (299).
- Dans une autre étude, après 2 mois de traitement de 100 patients, le glibenclamide semble plus efficace sur l'HbA1c que le miglitol : $p = 0,002$ et à 4 mois : $p = 0,01$ (300). À 6 mois, il n'y avait plus de différence significative.
- La randomisation de 290 diabétiques sous acarbose, tolbutamide ou la combinaison des 2 sur 30 semaines démontre que les traitements les plus efficaces sur l'HbA1c sont par ordre décroissant : l'association des 2 (-1,32 % *versus* HbA1c initiale ; -0,39 % *versus* tolbutamide seul $p < 0,01$; et -0,78 % *versus* acarbose seul), le tolbutamide (-0,93 %), dont il convient d'observer qu'il n'est pas le sulfamide le plus puissant, l'acarbose (-0,54 %) et le placebo (+0,04 %) (301).
- Rappelons enfin que dans l'UKPDS, la baisse de l'HbA1c sur 3 ans est de l'ordre de 0,5 % chez les patients mis sous acarbose et observants contre environ 1 % sous metformine ou sulfamides hypoglycémiantes (296).

Pour le groupe de travail, il se dégage globalement de ces études de comparaison, où les comparaisons n'ont pas toujours été utilisées de manière optimale, que les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont des hypoglycémiantes en moyenne plus faibles que les sulfamides ou la metformine.

II.3. Efficacité en association

L'analyse de la littérature a identifié les travaux suivants :

- La revue générale de 1998 déjà mentionnée a cité 10 études randomisées contrôlées (*Tableau 1*) *versus* placebo chez des patients mal contrôlés sous monothérapie, menées sur une durée moyenne de 24 semaines (12-52) et sur de petites séries (53-103). Neuf études concernent l'acarbose et 1 le miglitol. L'inhibiteur de l'alpha-glucosidase était rajouté à de l'insuline dans 3 études, à de la metformine dans 2 études, et à des sulfamides hypoglycémiantes dans les 5 études restantes :
 - combinaison acarbose/sulfamides hypoglycémiantes : l'HbA1c diminuait de 0,85 %,
 - combinaison acarbose/metformine : l'HbA1c diminuait de 0,73 %,
 - combinaison acarbose /insuline : l'HbA1c diminuait de 0,54 %, (ces moyennes ont été réalisées par les auteurs de la revue au regard des résultats des différentes études citées ; les écarts types n'étaient pas fournis),
 - les baisses des HbA1c sont essentiellement consécutives à la baisse des glycémies postprandiales, comprise entre -0,25 et -0,63 g/l pour 7 études (non fournies dans 3 études). Les glycémies à jeun chutent de -0,08 à -0,32 g/l (non fournies dans 2 études) (294).

Tableau 1. Addition d'un inhibiteur des α -glucosidases à un traitement par d'autres antidiabétiques chez des diabétiques de type 2 non contrôlés.

	Antidiabétiques		n	Type d'étude	Dose	Résultats	
	Durée semaines						
KELLEY 1998 (302)	24	(I) Insuline + PL (A) Insuline + acarbose	145	MR DA	Acarbose 300 mg	(I) : \uparrow HbA1c de 0,11 %. (A) : \downarrow HbA1c de 0,58 % (A) \rightarrow \downarrow HbA1c de 0,69 % (p = 0,0001) vs (I)	
CONIFF 1995 (303)	24	(I) Insuline + PL (A) Insuline + acarbose	207	MRC DA	Acarbose 150 à 900 mg	(A) \downarrow HbA1c de 0,40 % ; p = 0,0001 (A) \downarrow dose d'insuline de 8,3 % ; p = 0,0015 \uparrow troubles digestifs : flatulences : 76 % (A) 35 % (I), diarrhée : 33 % (A) 13 % (I)	
CHIASSON 1994 (288)	52	(I) Insuline + metformine + PL (A) Insuline + acarbose	79	MR DA	Acarbose 150 à 600 mg	(A) \downarrow HbA1c de 0,4 % ; p = 0,077 PL vs (I) en analyse de covariance mesures répétées p = 0,011	
ROSENSTOCK 1998 (304)	24	(M) Metformine + PL (A) Metformine + acarbose	168 randomisés \downarrow 148 évalués	MR DA groupes parallèles	Acarbose 150 à 300 mg	(A) \downarrow de HbA1c de 0,57 % vs départ ; (M) \uparrow HbA1c 0,08 % \downarrow HbA1c de 0,65 % (A) p = 0,0001 vs départ de -0,71 % en intention de traitement p = 0,0001 36 % de répondeurs sous acarbose vs 16 % PL (p = 0,006), 31 % flatulences (A) vs 5 % (M) p < 0,05, 11 % diarrhée (A) vs 17 % (M) ns	
CHIASSON 1994 (288)	52	(M) Metformine + PL (A) Metformine + acarbose	74	MR DA	Acarbose 150 à 600 mg	\downarrow HbA1c de 0,8 % sous (A) p = 0,011 vs PL analyse en mesures répétées de covariance p = 0,19	
WILLMS 1998 47 316 (298)	12	(A) SH + acarbose (M) (SH + metformine) (S) SH + PL	42	R DA	Acarbose 300 mg	\downarrow HbA1c dans les 3 groupes ; A vs S = -0,80 % -2,3 \pm 1,5 % (A) vs (M) ns p = 0,6 -1,5 \pm 1,6 % (S) -2,5 \pm 0,7 % (M) Équivalence de la M ou de l'A sur le contrôle glycémique quand il est rajouté aux S.	

M : multicentrique ; R : randomisé ; DA : double aveugle ; vs : versus ; PL : placebo ; traitement à l'essai : (I) = insuline + autres traitements, (A) = metformine + autres traitements, (S) = sulfamide hypoglycémiant + autres traitements, (Mi) = miglitol + autres traitements.

Tableau 1 (suite). Addition d'un inhibiteur des α -glucosidases à un traitement par d'autres antidiabétiques chez des diabétiques de type 2 non contrôlés.

	Durée semaines	Antidiabétiques		n	Type d'étude	Dose	Résultats
		(S)	(A)				
CHLASSON (288)	52	(S) Sulfamide H + PL (A) Sulfamide H + acarbose		96	MR DA	Acarbose 150 à 600 mg	(A) ↓ HbA1c de -0,90 % p = 0,002 vs (S) analyse de covariance mesures répétées p < 0,001
CONIFF (303)	24	(S) Tolbutamide (A) Tolbutamide + acarbose		118	MR DA	Acarbose 600 mg	↓ HbA1c de -1,32 % vs départ (A) -0,93 % vs départ (S) -0,39 % (A) vs (S) (ns)
MAY 1995 (305)	12	(1) gilondamide + acarbose dose fixe (2) gilondamide + acarbose dose croissante (3) gilondamide + PL		164	MP DA	(1) Acarbose 300 mg (2) Acarbose 150 jusqu'à 300 mg	(1) ↓ HbA1c -1,3 % (2) -1,0 % (3) -0,1 % ↓ GJ ↓ GPP sous acarbose ↑ non significative sous PL Effets indésirables : 70 % (1), 31 % (2), 8 % (3)
JOHNSTON (306)	14	(S) Sulfamides H + PL (M _i) Sulfamides H + miglitol		53 57	MPR DA	Miglitol 150 mg Miglitol 300 mg	↓ HbA1c de -0,82 % p = 0,0001 vs (S) ↓ HbA1c de -0,74 % p = 0,0001 vs (S)

M : multiconcentrique ; R : randomisé ; DA : double aveugle ; vs : versus ; PL : placebo ; traitement à l'essai : (1) = insuline + autres traitements, (A) = acarbose + autres traitements, (M) = metformine + autres traitements, (S) = sulfamide hypoglycémiant + autres traitements, (M_i) = miglitol + autres traitements.

L'UKPDS a comporté un bras acarbose suivi pendant 3 ans. Mille neuf cent quarante-six patients ont été randomisés en double insu, soit sous un traitement acarbose (à la dose maximale de 100 mg 3 fois par jour), soit sous placebo (13 % sont sous régime seul ; 53 % sous monothérapie ; 6 % metformine ; 27 % sulfamides hypoglycémiant, 20 % insuline ; 34 % sous plurithérapie). L'analyse en intention de traitement montrait que les patients sous acarbose (n = 806) ont une baisse moyenne significative de l'hémoglobine glyquée plus importante à 8,1 % contre 8,5 % sous placebo (n = 820) ; p = 0,003. Aucune différence pour les glycémies à jeun où le poids n'était noté (valeurs non fournies dans l'abstract) (296).

- Dans une étude en double aveugle (307), non colligée dans la revue de la littérature de Lebovitz, 129 diabétiques, insuffisamment contrôlés par la metformine, ont été randomisés en 2 groupes : metformine + placebo, metformine + acarbose. Le taux d'hémoglobine glyquée diminuait significativement (p < 0,01) dans le groupe metformine/acarbose de $8,58 \pm 1,13$ % à $7,88 \pm 1,50$ %. Dans le groupe metformine + placebo, le taux d'hémoglobine glyquée était de $8,54 \pm 1,12$ % à l'inclusion contre $8,77 \pm 1,53$ % à la fin de l'étude.
- Une autre étude (304) concerne encore l'ajout d'acarbose à la metformine chez des patients non contrôlés (étude multicentrique randomisée en double insu contrôlée *versus* placebo en groupes parallèles sur 24 semaines chez 168 patients). Comparé au placebo, on assistait à une réduction significative de l'hémoglobine glyquée de 0,65 % avec l'addition d'acarbose (p = 0,0001).
- Chez des patients sous insuline, l'ajout d'acarbose est associé à une amélioration du contrôle glycémique : c'est ce que démontre l'étude de 219 diabétiques de type 2 traités par insuline évalués pendant 36 semaines (randomisée multicentrique contrôlée *versus* placebo en double aveugle). La prescription d'acarbose était associée à une baisse significative de l'HbA1c de 0,40 % (p = 0,0001), et de la dose totale d'insuline donnée de 8,3 % (p = 0,0015) (301).
- Une baisse comparable de l'HbA1c de 0,69 % par rapport au placebo est retrouvée dans les mêmes conditions d'étude chez 145 patients sous insuline dans une étude plus récente (302).

II.4. Inhibiteurs des alpha-glucosidases et poids

Les variations de poids apparaissent négligeables, plutôt dans le sens d'une certaine réduction pondérale, dans les quelques études disponibles.

- Deux cent soixante-dix-neuf sujets suivis sur 9 mois ont été étudiés : le groupe sous acarbose perd $0,46 \pm 0,28$ kg alors qu'une prise de poids de $0,33 \pm 0,25$ kg est observée sous placebo (p = 0,027). L'apport énergétique n'était pas différent entre les deux groupes, respectivement $1\,714 \pm 48$ et $1\,707 \pm 40$ kcal/j (même si le groupe sous acarbose a réduit ses apports énergétiques de 60 kcal/j durant l'étude : p < 0,05). En revanche, la dose de sulfamides hypoglycémiant, de metformine seule, ou des 2 traitements combinés, ainsi que le nombre d'unités d'insuline ont baissé significativement lorsque l'acarbose a été rajouté (respectivement p = 0,011 ; p = 0,044 ; p = 0,0007 ; p = 0,0037) et les auteurs expliquent la perte pondérale par la réduction des doses d'hypoglycémiant oraux ou d'insuline. Cependant il est à noter que la variation pondérale n'était ni un critère principal, ni un critère secondaire de

jugement, que l'analyse n'était pas en intention de traitement, et qu'un rapport préliminaire de la même équipe précisait que le poids à 12 mois de traitement était stable entre les 2 groupes lors de la prescription d'acarbose : $84,5 \pm 1,2$ kg au départ ; $84,2 \pm 1,6$ kg après 12 mois (309).

- Lorsque l'acarbose est comparé à la metformine pendant 24 semaines, une perte de poids de -0,8 kg a été observée sous acarbose contre -0,5 kg sous metformine (signification statistique non donnée) (297).
- Aucune variation pondérale n'a été observée sur 24 semaines dans le groupe acarbose, glibenclamide ou placebo (valeurs non fournies) (297).
- À l'inverse, lors de l'analyse de 119 patients sur 24 semaines, a été constatée une prise de poids de 1,4 kg sous glibenclamide et une perte de poids de 1,4 kg sous miglitol, cette différence n'était pas statistiquement significative en raison de la variabilité individuelle importante des données (299).

II.5. Tolérance des inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les effets indésirables sont des troubles digestifs. Ces effets indésirables sont directement liés au mode d'action du médicament. Les glucides non digérés qui atteignent le côlon fermentent sous l'action des enzymes bactériennes et sont responsables de flatulences, de diarrhée, et d'inconfort abdominal.

Dans l'étude UKPDS (296), l'acarbose a été prescrit à raison de 200 mg par jour. À 1, 2, et 3 ans de traitement, 49, 43, et 39 % des patients prenaient encore l'acarbose contre 70, 60, et 58 % leur placebo ($p < 0,0001$ année par année). Les raisons principales de l'absence d'observance à 3 ans étaient les flatulences (30 *versus* 12 %, $p < 0,0001$) et la diarrhée (16 *versus* 8 %, $p < 0,005$). La survenue de troubles digestifs était observée durant la première année. Le nombre de patients qui ont arrêté le traitement ou le placebo était identique par la suite.

Ces molécules ne sont pas responsables d'hypoglycémies lorsqu'elles sont prescrites seules. Leur association avec des sulfamides hypoglycémiantes ou l'insuline peuvent potentiellement en donner. L'association tolbutamide-acarbose est à l'origine de 15 épisodes d'hypoglycémies, pas toujours confirmés par une glycémie veineuse ($p < 0,05$ *versus* placebo) (301). L'association acarbose-insuline ne se traduit pas par un nombre d'hypoglycémies rapporté différent du groupe insuline seule ($p = 0,08$) (301). L'UKPDS (296) sur 3 ans n'observe pas non plus de différence dans la survenue d'hypoglycémies mineures ou majeures entre les groupes.

D'autres effets indésirables sont également signalés comme une élévation des transaminases réversible à l'arrêt du traitement chez les patients diabétiques traités par 900 mg par jour d'acarbose : 19 cas sur 500 000 patients ont été signalés (294).

Conclusions

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose, miglitol) retardent la digestion des glucides complexes et réduisent l'excursion glycémique postprandiale, accessoirement la glycémie à jeun. Leur efficacité hypoglycémiant globale apparaît légèrement inférieure à celle des sulfamides ou de la metformine. Leur posologie optimale est de 100 mg au début de chacun des trois repas.

Les bithérapies : sulfamides/inhibiteurs des alpha-glucosidases ou metformine/inhibiteurs des alpha-glucosidases, sont plus efficaces sur le niveau glycémique que chacune des monothérapies correspondantes.

Il n'y a pas de variations pondérales significatives sous inhibiteurs des alpha-glucosidases.

Il n'y a pas d'étude de morbi-mortalité sous inhibiteurs des alpha-glucosidases.

Les effets indésirables des alpha-glucosidases sont des troubles digestifs (flatulences, diarrhée) responsables d'une observance médiocre du traitement. En cas d'hypoglycémie sous sulfamides ou insuline associés à des inhibiteurs des alpha-glucosidases, le resucrage doit s'adresser au glucose et non au saccharose ou à des glucides complexes.

III. LES INSULINOSECRETAGOGUES : SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET REPAGLINIDE

III.1. Pharmacologie et modalités d'emploi

Le mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiant est bien identifié. Ces molécules stimulent la sécrétion d'insuline et potentialisent l'effet insulinosécréteur du glucose. Les différents sulfamides hypoglycémiant se lient tous à un récepteur spécifique situé sur la membrane de la cellule. La liaison des sulfamides au récepteur entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants de la cellule bêta pancréatique. La membrane se dépolarise et les canaux calciques s'ouvrent secondairement. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose (310) (5). Ce qu'il est convenu d'appeler « la puissance » des différents sulfamides est étroitement corrélé à la constante d'affinité des molécules vis-à-vis du récepteur spécifique.

Les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (5) envisagent en détails les caractéristiques pharmacologiques des différents sulfamides hypoglycémiant et le lecteur pourra s'y reporter. Pour les présentes recommandations, le groupe de travail a simplement repris les différents tableaux synthétiques de ce rapport (*Tableaux 2, 3 et 4*), concernant les principales caractéristiques pharmacologiques, ainsi que les interactions médicamenteuses.

Tableau 2. Sulfamides hypoglycémisants : principales caractéristiques pharmacologiques (adapté de (5)).

Principe actif	Produit	Dosage	Dose/jour/mini/maxi	Demi-vie (Heures)	Durée d'action (Heures)	Élimination		Liaison aux protéines	Métabolites hépatiques
						Urine	Bile		
Première génération									
Carbutamide	Glucidoral®	cp à 500 mg	500 mg – 1 000 mg	45	(50 – 70)	(+)	(-)	Ionique	Inactifs
Deuxième génération									
Glibenclamide (glyburide)	Daonil®	cp à 5 mg							
	Hemi-Daonil®	cp à 2,5 mg							
	Daonil faible®	cp à 1,25 mg	1,25 – 15 mg	(5 – 10)	(16 – 24)	(+)	(+)	Non ionique	Modérément actifs
	Miglucon® Euglucon®	cp à 2,5 mg cp à 5 mg							
Gliclazide	Diamicron®	cp à 80 mg	80 mg – 240 mg	(8 – 20)	?	(+)	(mineure)	Non ionique	Inactifs
Glibornuride	Glutril®	cp à 25 mg sécables	12,5 - 75	8	?	(+)	(-)	?	?
Glimepiride	Amarel®	cp à 1 mg							
		cp à 2 mg							
		cp à 3 mg cp à 4 mg	1 mg – 6 mg	(5 – 8)	?	(+)	(+)	Non ionique	Modérément actifs (M1)
Glipizide	Glibenese® Minidiab® Ozidia®	cp à 5 mg sécables	2,5 – 15 mg	(2,5 – 4)	(12 – 24)	(+)	(-)	Non ionique	Inactifs
		cp à 5 mg sécables	2,5 – 15 mg	(2,5 – 4)	(12 – 24)	(+)	(-)	Non ionique	Inactifs
		cp à 5 mg sécables cp osmotiques non sécables à 5 mg et 10 mg	5 – 20 mg	?	?	(+)	(-)	Non ionique	Inactifs

Tableau 3. Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiantes : potentialisation et risque de survenue d'hypoglycémies.

Produit	Effet de l'association	Recommandations	Conduite à tenir
Miconazole (voie générale, gel buccal)	Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.	Association contre-indiquée.	
Phénylbutazone (voie 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.	Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.	Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
Bêta-bloquants	Tous les bêtabloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants 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 fluconazole.
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 hypoglycémiantes. La survenue de maux 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 4. Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémifiants : 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.
Chlorpromazine (neuroleptiques)	À fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).	Précautions d'emploi	Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le Danazol et après son arrêt.
Glucocorticoïdes (voie générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide.	Élévation 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 intraveineuse)	Élévation de la glycémie par les bêta-2-stimulants.	Précautions d'emploi	Renforcer l'autosurveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline.

En résumé, les sulfamides hypoglycémiantes sont métabolisés dans le foie et excrétés principalement dans les urines.

Les sulfamides hypoglycémiantes diffèrent par leur pouvoir hypoglycémiant exprimé en mg, leur métabolisme hépatique, l'activité hypoglycémiant de leurs métabolites, leur mode d'excrétion rénal, leur pic et leur durée d'action, leurs effets secondaires, et leur coût (311). Récemment a été commercialisé le glimépiride, sulfamide hypoglycémiant d'action rapide et de durée d'action longue qui autorise une monoprise. Il semblerait que sa liaison au récepteur des sulfonylurés se fasse avec un *turn over* plus rapide : différences d'avec le glibenclamide dans les constantes d'association et de dissociation pour une constante d'affinité globale légèrement inférieure (études *in vitro*) (312).

Les modalités d'emploi de chacune des molécules dépendent de ces différences pharmacologiques. La règle d'une augmentation progressive et prudente de la posologie est applicable à tous les sulfamides hypoglycémiantes.

III.2. Efficacité en monothérapie

Les recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 de l'AFSSAPS citent 7 études évaluant l'efficacité des sulfamides hypoglycémiantes pour améliorer l'équilibre glycémique au cours du diabète incomplètement contrôlé par le régime seul (5).

L'efficacité en monothérapie du glibenclamide, du glipizide, du glicazide, du chlorpropamide et du glimépiride est indiquée dans le *tableau 5*.

Tableau 5. Les sulfamides en monothérapie, adapté de (5).

	Type d'étude	Nombre de patients	Schéma	Résultats
Rosenstock, 1999 (313)	PR 4 mois	139 âge ≥ 65 ans	Glibenclamide 1,25 ou 2,5 mg/j (GBC) vs glipizide 2,5 à 5 mg/j (doses ajustées) (GP2)	Arrêt T+ : 21 % GBC vs 46 % GC2 en phase stable : dose moyenne de GBC 8,5 mg/j vs GP2 15,4 mg/j ↓ GJ dans les 2 groupes (ns entre les groupes) réserve : patients initialement bien contrôlés
UKPDS 1998 (115)	PR 10 ans	1 234	Glibenclamide (n = 615) Chlorpropamide (n = 619) Insuline (n = 911)	↓ HbA1c = 7,2 % p < 0,0001 vs conventionnel ↓ HbA1c = 6,7 % p = 0,008 GBC vs chlorpropamide ↓ HbA1c = 7,1 % HbA1c = 7,9 % dans groupe conventionnel Chlorpropamide vs insuline : ns
Rosenstock 1996 (314)	MPR DA vs PL 14 semaines	416	3 semaines <i>wash out</i> puis glimepiride à 4 doses fixes 8 mg, 4 mg x 2, 16 mg, 8 mg x 2	↑ HbA1c sous PCB p < 0,001 ↓ HbA1c p ≤ 0,001 vs valeur initiale (-0,1 à -0,8 %) pas de différence entre 8 et 16 mg, et entre la prise unique ou les 2 prises à dose comparable pour l'HbA1c
Simonson 1997 (315)	PRDA vs PL 16 semaines	347	<i>Wash out</i> glipizide 5, 20, 40, 60 mg retard vs PCB	↓ HbA1c (-1,50 à 1,82 %) quelle que soit la dose vs PCB Efficacité maximale dès 5 mg pour l'HbA1c, dès 20 mg pour la glycémie à jeun
Tsumura 1995 (316)	PRDA 6 mois	460	Gliclazide 40-160 mg vs Glimepiride 1-6 mg	↓ HbA1c identique dans les 2 groupes
Draeger 1996 (317)	PRDA 1 an	1 044	Glimepiride 1-8 mg vs Glibenclamide 2,5-20 mg	↑ HbA1c dans les 2 groupes + 0,44 % sous glimepiride + 0,37 % sous glibenclamide Δ = 0,07 % entre les 2 groupes ns équivalence des 2
Dills 1996 (318)	PRDA 1 an	578	Glimepiride 1-12 mg vs Glibenclamide 2,5-15 mg	↓ HbA1c (-4 %) dans les 2 groupes équivalence des 2 confirmée
Schade 1998 (319)	PRDA 24 semaines	249	Glimepiride vs PCB	HbA1c < 7,2 % chez 69 % patients sous glimepiride vs 32 % sous placebo
Goldberg 1996 (320)	PR 14 semaines	304	Glimepiride 4-8 mg vs PCB Étude courbe dose fréquence	4 et 8 mg plus efficaces que 1 mg (p < 0,05) ↓ HbA1c de ≥ 8 à < 8 % - chez 45 % de ceux sous 8 mg/j - chez 17 % de ceux sous 4 mg/j
Cathelineau (321)	P 2 ans	5 572	Gliclazide 80-320 mg chez ceux ayant une hyperglycémie persistante après régime seul pendant 3 mois	↓ HbA1c dans la cohorte entière : 7,3 ± 2 % ; 8,7 ± 2,5 p < 0,001 23 % ne finissent pas l'étude

P : prospectif ; R : randomisé ; M : multicentrique ; DA : double aveugle ; PL : placebo ; vs : *versus*.

L'HbA1c dans l'UKPDS (115) était à 7,2 % sous glibenclamide, à 6,7 % sous chlorpropamide (contre 7,1 % sous insuline). La baisse de l'HbA1c sous sulfamides hypoglycémisants était significative par rapport au traitement conventionnel où l'HbA1c était à 7,9 % (p < 0,0001). Le chlorpropamide était plus efficace pour faire baisser la glycémie que le glibenclamide dans cette étude (p = 0,008). L'HbA1c

baissait de -0,4 à -4 % selon les études. Lorsque les sulfamides hypoglycémiantes sont comparés, l'efficacité du glimepiride sur l'HbA1c était équivalente à celle du glibenclamide et à celle du gliclazide. 1 mg de glimepiride semblait équivalent à 80 mg de gliclazide (IC à 95 % : 63,3 – 86,4 ; n = 203) (322). Cette notion d'équivalence entre sulfamides renvoie à la notion de « puissance des différents sulfamides ».

III.2.1. « La puissance » des différents sulfamides

Elle est étroitement corrélée à la constante d'affinité de chacune des molécules au récepteur des sulfamides. Plus cette constante est forte, moins il faut (quantité exprimée en mg) du sulfamide considéré pour exercer le même pouvoir hypoglycémiant. Ce concept explique les différences posologiques par comprimé, par exemple 5 mg pour le glibenclamide et 80 mg pour le gliclazide, qui effacent en totalité ou partie dans la pratique clinique les différences de puissance pharmacologique existant entre les molécules. Le terme « de génération » parfois utilisé à ce sujet n'a pas grande signification pratique.

Une étude (323) menée sur 5 ans fournit quelques éléments complémentaires de réponse sur la puissance des sulfamides hypoglycémiantes en comparant 3 sulfamides hypoglycémiantes dits de 3^e génération : le gliclazide, le glibenclamide, et le glipizide chez 248 diabétiques de type 2 randomisés dans l'un des 3 groupes. Le taux d'échec était défini par une HbA1c > 10 % et une glycémie postprandiale > 10 mmol/l malgré un ajustement des posologies jusqu'à une dose maximale. Il était de 7 % sous gliclazide (6/86 patients traités), de 17,9 % sous glibenclamide (15/84), et de 25,6 % sous glipizide (20/78). Le gliclazide était significativement meilleur que le glipizide en terme de contrôle glycémique ($\chi^2 = 12,7$; $p < 0,005$). Aucune différence n'était observée entre gliclazide et glibenclamide ($\chi^2 = 3,7$; $p < 0,1$), entre glibenclamide et glipizide ($\chi^2 = 1,2$; $p < 0,3$). L'IMC était plus faible chez ceux qui avaient échoué que chez ceux qui avaient répondu au traitement ($p < 0,001$), et ce dans les 3 groupes (environ 30 kg/m² chez les répondeurs contre 22 kg/m² chez les non-répondeurs dans cette étude).

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'études qui aient démontré l'intérêt de prescrire un autre sulfamide hypoglycémiant en cas d'échec d'un premier sulfamide.

III.2.2. Comparaison de l'efficacité des sulfamides hypoglycémiantes aux autres hypoglycémiantes oraux

Les études disponibles ont été analysées aux paragraphes précédents, biguanides (I) et inhibiteurs des alpha-glucosidases (II), et ne seront pas reprises ici. Il apparaît globalement que l'efficacité en monothérapie des sulfamides est comparable à celle de la metformine et supérieure à celle des inhibiteurs des alpha-glucosidases.

III.2.3. Effets sur la morbi-mortalité

L'étude UKPDS (115) sur 3 867 patients après un suivi moyen de 10 ans démontre que l'utilisation des sulfamides hypoglycémiantes (glibenclamide, chlorpropamide, glipizide), par le biais d'une réduction de l'hémoglobine glyquée de 11 %, se traduit par une réduction de 25 % du risque de survenue d'une microangiopathie diabétique (IC à 95 % : 7-40, $p = 0,0099$) et d'une réduction du risque des différents événements liés au diabète de 12 % (IC à 95 % : 1-21 ; $p = 0,029$). Aucune différence en termes de

mortalité liée au diabète ou de mortalité totale n'était observée entre le groupe traitement intensif et le groupe traitement conventionnel (respectivement $p = 0,34$ et $p = 0,44$). Le risque de survenue d'un infarctus du myocarde était réduit dans le groupe intensif, y compris dans les sous-groupes traités par sulfamides, réduction cependant non significative même si à la limite de la significativité ($p = 0,052$).

III.2.4. Concept d'échappement secondaire aux sulfamides

Toutes les études longitudinales ont montré que l'efficacité des sulfamides en monothérapie ne se maintenait pas chez tous les patients à moyen/long terme. Au fil des années, un nombre croissant de patients « échappaient » au traitement. Ce rapport n'envisagera pas toute la littérature, de qualité variable, consacrée à ce sujet et se limitera à l'UKPDS, qui fait référence. Dans cette étude, 1 305 patients ont été randomisés sous chlorpropamide ou glibenclamide. L'échec au traitement était défini par une glycémie à jeun > 15 mmol/l ou par la survenue de symptômes d'hyperglycémie. En cas d'échec, un traitement par metformine ou par insuline était ajouté. Après 6 ans de suivi, 44 % des patients ont besoin d'un traitement additionnel (48 % de ceux sous glibenclamide *versus* 40 % de ceux sous chlorpropamide, $p < 0,01$).

La glycémie à jeun initiale déterminait le pourcentage d'échec. Soixante et un, 39, et 23 % respectivement des patients ayant une glycémie à jeun comprise entre 7,8 et 10 mmol/l à la randomisation ont nécessité un traitement additionnel ($p < 0,001$).

Le poids initial conditionnait également l'échec secondaire aux sulfamides hypoglycémisants. À 3 ans, les sujets dont l'IMC était < 30 kg/m² ont eu plus souvent besoin d'un traitement additionnel que ceux dont l'IMC était ≥ 30 kg/m² mais c'est l'inverse à 6 ans (43 *versus* 53 % à 6 ans ; $p < 0,001$).

La fonction bêta pancréatique évaluée par le modèle HOMA était d'autant plus altérée que les patients échouaient secondairement aux sulfamides hypoglycémisants. Les taux d'échec étaient de 28, 41 et 62 % lorsque la fonction cellulaire bêta était respectivement > 55 %, comprise entre 27-55 %, < 27 % ($p < 0,00001$). Par contre, la sensibilité à l'insuline ne semblait pas impliquée dans l'échec au traitement (ns) (324).

L'UKPDS, dont les résultats rejoignent ceux de la *Belfast Study* (8) qui concernait des patients sous régime seul, semble bien démontrer que le diabète de type 2 est une maladie progressive, par déclin de la fonction d'insulinosécrétion et que ce phénomène rend compte de ce qu'il est convenu d'appeler « l'échec secondaire du traitement oral ». Ce phénomène n'est pas propre aux sulfamides. Il a également été rapporté dans l'UKPDS pour les patients obèses traités par metformine, avec des taux superposables d'échec secondaire au traitement.

III.3. Efficacité en association

Les études d'efficacité de différentes bithérapies ont déjà été analysées aux chapitres metformine et inhibiteurs alpha-glucosidases.

L'addition de metformine aux sulfamides hypoglycémisants se traduit par un effet additif sur la réduction de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée (cf. *supra*). De la même façon, l'addition d'inhibiteurs des alpha-glucosidases s'accompagne d'une baisse des glycémies du moins postprandiales (cf. *supra*) mais il n'y a pas à notre connaissance d'étude qui compare la première association à l'autre.

Le groupe de travail considère que l'association sulfamides + metformine, à doses maximales tolérées, est plus puissante que l'association en bithérapie à un inhibiteur des alpha-glucosidases et définit ce qu'il est convenu d'appeler le traitement oral maximal.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude ayant évalué l'efficacité de la trithérapie sulfamides, metformine, inhibiteurs des alpha-glucosidases en cas d'échec des bithérapies.

III.4. Effets secondaires

Pour les détails de l'analyse de la littérature, le lecteur peut se reporter aux recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (5). L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant. La survenue d'hypoglycémies est directement liée au contrôle glycémique. Dans l'UKPDS (115), leur survenue était plus fréquente dans le groupe intensif que dans le groupe conventionnel ($p < 0,0001$) (1 % par an sous chlorpropamide, 1,4 % sous glibenclamide et 1,8 % sous insuline *versus* 0,7 % par an sous traitement conventionnel) (115). Si les hypoglycémies graves sous sulfamides hypoglycémiant sont rares (0,6 % des 1 230 patients traités par sulfamides hypoglycémiant dans l'UKPDS), elles sont grevées d'une mortalité importante, estimée entre 5 et 10 %.

Ce sont les sujets en insuffisance rénale qui sont les plus exposés ainsi que les sujets âgés, mais d'autres facteurs rentrent en ligne de compte comme une longue durée d'action du sulfamide, la prise de boissons alcoolisées, la suppression d'un repas, un exercice physique inhabituel, la prise de médicaments potentialisateurs, une hépatopathie (5).

Le groupe de travail attire l'attention sur la relative fréquence, à vrai dire mal chiffrée, des incidents hypoglycémiques mineurs en fin d'après-midi vers 17 h (325), au moment où l'insulinorésistance hépatique, qui obéit à un cycle nyctéméral, est minimale. La pratique d'une glycémie (capillaire ou au laboratoire) vers 17 h est utile pour titrer la posologie maximale d'un sulfamide hypoglycémiant lors des périodes d'instauration ou de modification du traitement.

La prise de poids oscille entre 1,7 et 2,6 kilos sous sulfamides hypoglycémiant à 10 ans dans l'UKPDS (115).

Les autres effets indésirables sont rapportés dans les recommandations de l'AFSSAPS (5)

III.5. Les insulinosécrétagogues : le repaglinide.

Le repaglinide sera commercialisé en 2000. D'autres molécules (nateglinide) de la même classe sont en développement.

Ces molécules sont des agents antidiabétiques oraux qui stimulent l'insulinosécrétion des cellules bêta pancréatiques en présence de D-glucose par le biais des canaux potassiques ATP-dépendants en se liant sur le même récepteur que celui des sulfamides mais sur un site différent. Les mécanismes d'action de ces molécules sont

donc très proches de ceux des sulfamides auxquels il apparaît légitime de les apparenter.

Une différence notable apparaît, de nature pharmacocinétique : l'absorption gastro-intestinale du repaglinide est rapide et presque complète, sa demi-vie plasmatique courte, de moins d'1 heure, son métabolisme est hépatique et aucun des métabolites connus n'a d'effet hypoglycémiant. Son excrétion est essentiellement biliaire et n'est que partiellement rénale (8 %) (326).

Compte tenu de ces caractéristiques pharmacologiques, le repaglinide doit être administré en une prise avant chaque repas. Les firmes développent le concept qui demeure à valider qu'il s'agirait de molécules destinées préférentiellement à stimuler l'insulinosécrétion prandiale et à contrôler les excursions glycémiques postprandiales. Le recul manque évidemment pour connaître la place exacte du repaglinide (et/ou des autres molécules de la même classe) dans le traitement oral du diabète de type 2. Les études d'efficacité suivantes ont été publiées :

- Un essai contrôlé (327) *versus* placebo a été mené chez 99 diabétiques de type 2 obèses (IMC moyen à 30 ± 5 kg/m²) randomisés dans un groupe traité par repaglinide (n = 66) ou sous placebo (n = 33). Les doses de repaglinide étaient progressivement croissantes débutées à 0,25 mg pour atteindre 8 mg. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le contrôle glycémique par la mesure de l'HbA1c après 20 semaines de traitement (analyse en intention de traitement). Dans le groupe placebo, l'HbA1c a augmenté de 8,1 à 9,3 %. Dans le groupe repaglinide, elle a diminué de 8,5 à 7,8 %. La différence était statistiquement significative (-1,7 %, p < 0,0001) entre les 2 groupes. Les glycémies à jeun étaient à 12 mmol/l environ sous placebo et repaglinide au départ ; à la fin de l'étude, elles ont augmenté à 13,6 mmol/l sous placebo et diminué à 10,5 mmol/l sous repaglinide. La différence était de -3,4 mmol/l (p < 0,05). 85 % des patients sous repaglinide et 55 % des patients sous placebo ont terminé l'étude. Plus de 30 % des patients sous placebo contre 5 % sous repaglinide ont dû interrompre le traitement en raison de l'hyperglycémie. Aucune modification pondérale n'a été observée sous repaglinide (0,72 kg) alors que sous placebo, une perte de poids de 2 kg a été observée. Les effets indésirables ont essentiellement été des hypoglycémies modérées qui sont survenues chez 36 % des patients sous repaglinide contre 6 % sous placebo. Cinq événements sérieux sont survenus sous repaglinide : infarctus du myocarde, épistaxis, insuffisance cardiaque, néoplasie cutanée, diverticulite mais les auteurs ont conclu qu'il n'y avait aucune relation entre la prescription de repaglinide et la survenue de ces événements.
- Un essai d'équivalence repaglinide *versus* glyburide a été publié. Cette étude (326) était multicentrique randomisée en double insu avec analyse en intention de traiter. Elle a concerné 424 patients âgés de 61 ans en moyenne, ayant une durée de diabète de 8 ans, un IMC de 28,3 kg/m² et une HbA1c à $7,1 \pm 1,4$ %. Quarante-deux pour cent d'entre eux étaient antérieurement traités par sulfamides hypoglycémiant seuls ou en combinaison avec de la metformine. Les patients ont été randomisés soit sous repaglinide (0,5 - 4 mg 3 fois par jour) soit sous glyburide (1,75 à 10,5 mg par jour). Une période de titration de 6 à 8 semaines a permis d'ajuster les doses et d'optimiser le traitement avant un suivi ultérieur de 12 mois à doses fixes. Soixante-quinze pour cent environ des patients ont terminé l'étude. Les HbA1c ont diminué initialement sur les 6 premiers mois, puis ont augmenté les 6 derniers mois pour se stabiliser et étaient comparables entre les 2

groupes repaglinide et glyburide, (respectivement +0,58 et +0,45 % *versus* initiale) Aucune différence dans le contrôle métabolique n'a été observée entre les 2 groupes. La baisse de HbA1c dans le sous-groupe initialement sous régime seul a été plus importante sous glyburide que sous repaglinide (HbA1c : -2,4 % *versus* -1,0 % ; $p < 0,05$), tandis qu'aucune différence n'a été observée chez les patients préalablement traités par antidiabétiques oraux : sous glyburide HbA1c 0,6 % ; sous repaglinide HbA1c 0,7 % ; ns.

Quinze pour cent des sujets sous repaglinide et 13 % sous glyburide sont sortis de l'étude, essentiellement en raison d'hyperglycémies. Aucune différence dans les effets indésirables n'a été observée entre les 2 groupes notamment sur le plan des hypoglycémies, et aucun changement pondéral n'a été constaté.

- Une étude (328) d'association à la metformine a été publiée. Cette association a été évaluée chez 83 patients non contrôlés par metformine (HbA1c > 7,1 %) dans un essai multicentrique en double insu randomisé avec analyse en intention de traiter. Vingt-cinq patients ont continué le traitement metformine seule, 27 autres ont reçu l'association metformine/repaglinide, 29 patients ont reçu le repaglinide seul. Quatre à 5 à mois de traitement ont permis d'ajuster les posologies et cette période a été suivie de 3 mois à dose fixe (repaglinide : 0,5 mg à chacun des 3 repas au départ, augmentée à 1,0 ; 2,0 puis 4 mg avant chacun des 3 repas en fonction du contrôle glycémique). L'IMC des patients était compris entre 31 et 33 kg/m².

Une baisse de l'HbA1c significative de 1,4 % (de 8,3 à 6,9 %) a été observée dans le groupe traitement combiné ($p = 0,0016$), tandis qu'aucune différence significative n'a été observée pour l'HbA1c dans les groupes sous monothérapie (diminution de 0,4 et 0,3 % sous repaglinide et metformine respectivement).

Aucun événement indésirable jugé sérieux n'a été rattaché à la prescription médicamenteuse. Trois cent trente-neuf effets indésirables modérés ont été rapportés parmi lesquels 68 étaient peut-être en rapport avec les médicaments. Il s'agissait dans la plupart des cas d'hypoglycémies modérées, de diarrhée, ou de céphalées. Une augmentation du poids a été observée dans les groupes repaglinide ou traitement combiné ($2,4 \pm 0,5$ et $3 \pm 0,5$ kg respectivement, $p < 0,05$).

- Une étude (329) évaluant *versus* glibenclamide (dont la posologie n'était pas modifiée) l'effet de « sauter le déjeuner » sur la glycémie en supprimant en même temps le comprimé de repaglinide correspondant a été publiée. Cette étude en double aveugle randomisée a été menée pendant 1 mois chez des diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués. Ils ont été soumis, soit à 1 ou 2 prises quotidiennes de glibenclamide, soit à 1 prise de repaglinide avant chacun des 3 repas. Lorsque le déjeuner est sauté et le comprimé de repaglinide omis, aucune hypoglycémie ne survient, alors que 6 hypoglycémies cliniques ou biologiques (glycémie 0,45 g/l) sont observées sous glibenclamide dans les mêmes circonstances. La glycémie la plus basse enregistrée est identique qu'il y ait 2 ou 3 repas dans le groupe sous repaglinide ($0,78 \pm 0,04$ g/l *versus* $0,76 \pm 0,04$ g/l, ns) alors que dans le groupe sous glibenclamide, la glycémie la plus basse est significativement plus basse les jours où le repas du midi est sauté ($0,61 \pm 0,04$ *versus* $0,77 \pm 0,03$ g/l, $p < 0,02$).

Le groupe de travail considère que les caractéristiques pharmacologiques du repaglinide et des molécules de la même famille actuellement en développement sont

intéressantes mais qu'il est prématuré, sur le vu de la littérature disponible et compte tenu de l'absence de recul clinique, d'attribuer au repaglinide une spécificité d'emploi utile en pratique courante par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes.

Conclusions

Les sulfamides hypoglycémiantes exercent leur action en stimulant l'insulinosécrétion et en potentialisant l'effet insulinosécréteur du glucose.

Les différents sulfamides commercialisés diffèrent par leur puissance hypoglycémiante (la teneur pondérale en produits actifs par comprimé, exprimée en mg, compense en totalité ou partie les différences de puissance hypoglycémiante entre molécules) et par leurs caractéristiques pharmacocinétiques. La posologie doit être lentement progressive jusqu'à un maximum de 4 comprimés par jour.

Le repaglinide commercialisé en 2000 est un agent hypoglycémiant insulinosécréteur non sulfamidé d'une nouvelle classe apparentée aux sulfamides par le mécanisme d'action. Il est caractérisé par une pharmacocinétique d'action brève. Le recul manque pour attribuer au repaglinide ou aux autres molécules de cette classe une spécificité utile en pratique courante par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes.

Les sulfamides hypoglycémiantes réduisent à la fois la glycémie à jeun et les glycémies postprandiales.

Les bithérapies comprenant des sulfamides sont plus efficaces sur le niveau glycémique que les monothérapies correspondantes. La bithérapie sulfamides/metformine aux doses maximales tolérées définit le traitement oral maximal. En cas d'échec, l'intérêt éventuel d'une trithérapie n'a pas été validé.

Les sulfamides réduisent le risque de complications microvasculaires et des divers événements liés au diabète de type 2, dès lors qu'ils permettent d'obtenir un bon contrôle glycémique.

En cas de surpoids modéré ($IMC < 28$) ou chez les patients à poids normal, le choix de la monothérapie initiale est laissé à l'appréciation du clinicien, à la lumière du rapport avantages/risques des médications disponibles, metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou molécules apparentées, inhibiteurs des alpha-glucosidases.

À l'intérieur de chaque classe thérapeutique, des différences, notamment de pharmacocinétique pour les sulfamides et molécules apparentées, peuvent orienter la prescription au cas par cas. Chez le sujet âgé, les sulfamides hypoglycémiantes à demi-vie longue et ceux à forme galénique de type libération prolongée seront évités en raison du risque hypoglycémique.

IV. L'INSULINOTHERAPIE DU DIABETIQUE DE TYPE 2

Si environ 70 % des diabétiques de type 2 sont initialement correctement contrôlés par un traitement antidiabétique oral, entre 5 à 10 % échappent au traitement oral chaque année (330). La mise en place d'une insulinothérapie est alors de mise. En pratique, cette mise à l'insuline se heurte à une certaine résistance, à la fois de la part de nombreux médecins, quelles qu'en soient les raisons, et de la part des patients qui

n'acceptent pas une contrainte supplémentaire en l'absence de signes cliniques patents d'hyperglycémie.

IV.1. Insulinothérapie et morbi-mortalité

Des considérations théoriques, issues du syndrome d'insulinorésistance et du risque vasculaire qui lui est lié, ont pu faire craindre qu'une insulinothérapie pouvait être un facteur d'hyperinsulinisme et d'athérogenèse. Les différentes études d'intervention disponibles démontrent qu'il n'en est rien (ou en tout cas que les bénéfices excèdent d'éventuels risques) et que l'insulinothérapie est au contraire bénéfique en termes de morbi-mortalité.

L'étude UGDP (21), multicentrique prospective sur 6 ans, comparative réalisée dans les années 70 comportait 4 groupes de patients, l'un d'entre eux basant la stratégie thérapeutique sur une insulinothérapie à doses fixes et un autre groupe sur une insulinothérapie à doses variables. Aucune différence en termes de mortalité n'a été observée entre les groupes traités par insuline et le groupe traité par mesures diététiques.

Une étude japonaise (331) ne retrouve pas non plus d'effet délétère de l'insulinothérapie sur la macroangiopathie ; par contre, le bénéfice en termes de prévention ou de progression de la microangiopathie est réel, la normoglycémie n'ayant pas d'autre part pour corollaire une augmentation de la fréquence des hypoglycémies sévères.

L'étude DIGAMI (332) (333) est une étude de prévention secondaire et n'est donc pas du ressort direct de ces recommandations. Elle n'en éclaire pas moins indirectement l'argumentaire. Elle a démontré qu'une insulinothérapie intensive commencée par voie intraveineuse dès les premières heures du post-infarctus chez le diabétique de type 2 puis ensuite continuée par voie sous-cutanée avait un effet bénéfique à 1 et 3 ans sur la morbi-mortalité coronarienne, comparée à une thérapeutique conventionnelle par les hypoglycémiantes oraux. Dans un même ordre d'idée, les sulfamides hypoglycémiantes ont fait l'objet d'une controverse quant à leur innocuité notamment lors d'une ischémie myocardique : en effet, il est suggéré qu'ils puissent supprimer le phénomène de préconditionnement ischémique, mécanisme supposé survenir chez l'homme et protecteur naturel qui permettrait de diminuer la taille de l'infarctus. Or, ce phénomène d'adaptation est influencé par les médicaments agissant sur les canaux K(ATP). Cependant, il s'agit d'études expérimentales et leur reproduction clinique reste difficile (334).

Enfin et surtout, l'UKPDS (115) a démontré que non seulement la mise à l'insuline ne s'accompagnait pas d'un excès de mortalité ou de la survenue d'une macroangiopathie mais qu'elle était bénéfique. Le nombre de décès toutes causes confondues du groupe sous insuline n'était pas différent de celui observé dans le groupe traitement conventionnel : réduction de risque de 6 % (-10 à 20, $p = 0,44$). La réduction de risque de décès attribuable au diabète de 10 % était non significative (-11 à 27, $p = 0,34$). La réduction de risque de voir survenir un infarctus du myocarde mortel ou non ou une mort subite de 16 % observée sous insuline était à la limite de la signification ($p = 0,052$).

IV.2. Insulinothérapie du diabète de type 2 et contrôle glycémique

L'expérience clinique et certaines études suggèrent qu'à moyen/long terme, l'efficacité d'une insulinothérapie est médiocre en termes d'équilibre glycémique chez le diabétique de type 2.

Une étude finlandaise (335) observe que l'équilibre glycémique se détériore dans les 12 mois qui suivent l'instauration du traitement. L'HbA1c était à $9,7 \pm 0,2$ % à 0 mois ; à $8,0 \pm 0,1$ % à 3 et 6 mois après mise à l'insuline ; $8,2 \pm 0,1$ % à 9 mois ; $8,5 \pm 0,2$ % à 12 mois, $p < 0,001$ à 12 *versus* 3 mois. La dégradation a été d'autant plus importante que le patient présentait un surpoids (baisse de l'HbA1c de $0,5 \pm 0,2$ %, $p = ns$ *versus* mois 0 si l'IMC > 28 kg/m²).

Ces études décevantes ont généralement choisi un schéma fixe d'insulinothérapie peu ou non intensifié. Lorsqu'on adapte correctement l'insulinothérapie à l'évolution de l'équilibre glycémique, le résultat métabolique reste bon, du moins à moyen terme, c'est ce que démontre l'étude VACSDM (175). Cent cinquante-trois diabétiques de type 2 non contrôlés par antidiabétiques oraux ont été randomisés en un groupe dit intensif (objectif d'HbA1c le plus proche possible de $5,1 \pm 1$ %) et un groupe dit conventionnel. Le suivi a été de 27 mois. Quatre-vingts pour cent étaient obèses, 68 % hypertendus, 20 % avaient une dyslipidémie. Les 4 étapes suivantes de progression dans le schéma thérapeutique en fonction des résultats obtenus sont graduellement imposées au patient dans le groupe intensif. Celui-ci passant successivement d'une étape à l'autre lorsque les objectifs de normoglycémie n'étaient pas atteints (ou plus, en cas d'échappement avec le temps) :

- une injection d'insuline intermédiaire ou de longue durée d'action au coucher ;
- une injection d'insuline intermédiaire ou de longue durée d'action au coucher avec ajout de glipizide dans la journée ;
- passage à 2 injections d'insuline seule sans comprimés associés ;
- passage aux multi-injections.

L'HbA1c a chuté de $9,3 \pm 1,8$ % à moins de 7,3 % dans le groupe intensif alors qu'elle est restée comprise entre 9 et 9,6 % dans le groupe contrôle ($p = 0,001$). La mise sous 1, puis 2, puis plus de 2 injections d'insuline s'est accompagnée d'une baisse de l'HbA1c respectivement de : -1,4 %, -1,9 % et -2,4 % (par rapport à l'HbA1c initiale). À 2 ans, 64 % des patients ont dû être passés à au moins 2 injections (la moitié à 2, l'autre moitié aux multi-injections) pour respecter les objectifs.

Une autre étude (336) va dans le même sens. Trente-six diabétiques dont l'HbA1c oscillait aux alentours de 9 % ont vu leur contrôle glycémique nettement s'améliorer après 1 an d'insulinothérapie (2 injections par jour) par rapport à un groupe maintenu sous glibenclamide. L'HbA1c était respectivement de $7,9 \pm 0,3$ *versus* $9,5 \pm 0,4$ %, $p = 0,004$ (étude prospective randomisée contrôlée).

Le groupe de travail conclut qu'il est possible d'obtenir un bon contrôle glycémique à moyen/long terme sous insulinothérapie mais à la condition d'une adaptation attentive des doses et/ou du schéma du traitement qu'il faut souvent majorer et/ou intensifier avec le temps.

IV.3. Intérêt d'une association insulinothérapie/antidiabétiques oraux

N'est pas envisagée ici l'association dite *bed time* (insuline intermédiaire au coucher, antidiabétiques oraux dans la journée) qui est discutée au chapitre stratégie thérapeutique d'ensemble pour obtenir et maintenir un bon contrôle glycémique (cf. chapitre III de l'argumentaire). Ne sont envisagées que les associations classiques combinant antidiabétiques oraux et une insulinothérapie comportant au moins 2 injections par jour d'insuline.

Association insuline-sulfamides

Une première revue de la littérature (337) a identifié 8 essais randomisés comparant un traitement combiné insuline/sulfamides hypoglycémiant à un traitement insuline/placebo et 14 études randomisées en *cross over* comparant les deux séquences thérapeutiques chez les mêmes patients. Les auteurs ont conclu que le contrôle glycémique ne s'améliorait que modérément sous traitement combiné, l'euglycémie n'étant pas mieux obtenue, même si c'était avec des doses d'insuline plus faibles.

La méta-analyse de Pugh (338) sur 17 études randomisées contrôlées évaluant la mise en place d'un traitement combiné sulfamides/insuline observait que l'HbA1c baissait dans ce groupe de 11 à 10,2 % alors qu'elle augmentait dans le groupe contrôle de 11 à 11,2 % ($p < 0,0001$), au prix de doses d'insuline moindres à contrôle glycémique égal (338). Elle concluait qu'un traitement combiné permettait une « amélioration modeste » du contrôle glycémique par rapport à l'insulinothérapie seule. La plupart des patients restaient hyperglycémiques (la glycémie à jeun moyenne chutant de 11,4 à 9,16 mmol/l), si bien qu'il était difficile de considérer comme adaptées les doses d'insuline utilisées.

Une autre méta-analyse (339) (basée sur 16 études randomisées contrôlées *versus* placebo) qui évaluait le contrôle glycémique d'un groupe de patients sous insuline/sulfamides hypoglycémiant confirmait ces données (baisse de la glycémie à jeun ($p < 0,01$) et de l'hémoglobine glyquée ($p < 0,025$) avec des doses d'insuline moindres ($p < 0,01$) et sans modification pondérale).

Association insuline-metformine

En ce qui concerne l'association d'une insulinothérapie à 2 injections ou plus et la metformine, il y a peu de données dans la littérature (*Tableau 6*).

Tableau 6. Effet de l'association metformine-insuline.

GIUGLIANO 1993 (340)	P,R, DA vs PL	n = 50 comparaison PL vs M sur 6 mois + 2 injections d'insuline/j	↓ HbA1c -1,84 % sous M ↓ TG ↓ CT ↓ 25 % des doses d'insuline poids stable dans les 2 groupes
ROBINSON 1998 (341)	P,R, DA vs PL	n = 33 2 études parallèles (1) n = 19 patients sous insuline + M ou PL (2) n = 14 patients déjà sous association arrêt de M puis remise en place vs PL 12 semaines Nombre d'injections inconnu	(1) ↓ HbA1c sous M -1,6 % p < 0.001 (2) ↓ HbA1c sous M -2,4 % p = 0.003 ↓ cholestérol p = 0.032 vs PL (1) (2) poids stable p = 0,465 vs PL ou p = 0.116 vs PL doses d'insuline constantes
AVILES SANTA 1999 (342)	R, DA, P intention de traiter	n = 43 Insuline + M ou PL 6 mois ≥ 2 injections par jour	↓ HbA1c dans les 2 groupes, mais de M : 9,0 ± 1,4 → -2,5 % p=0,04 PL : 9,1 ± 1,5 → -1,6 % Poids : M : +0,5kg ; PL : +3,2kg p = 0.07 Dose d'insuline : M : -4,5U/j ; PL = +22,8U/j p < 0.001
BERGENSTAL 1998 (343)	P, R, DA	n = 51 3 injections d'insuline + M (1 g x 2/j) vs PL avec ajustement des doses d'insuline 4 mois	↓ HbA1c dans les 2 groupes M : 7,6 ± 1 → 7,1 ± 0,7 } ns PL : 7,6 ± 1 → 7,0 ± 1 } Poids : ↓ M ; ↑ PL p < 0.05 Dose d'insuline : ↓ M ; ↑ PL p < 0.01 ↓ LDL-cholestérol dans les 2 groupes

P : prospective ; R : randomisé ; DA : double aveugle ; PL : placebo ; TG : triglycérides ; CT : cholestérol total ; M : metformine ; vs : *versus*.

Cette association permet un bon contrôle glycémique avec une baisse de l'HbA1c, mais ce contrôle n'est pas supérieur au placebo dès lors que les doses d'insuline sont ajustées pour contrôler l'équilibre glycémique (340) (343).

Aucune variation pondérale significative n'est observée dans 3 études même si une tendance à une prise de poids moindre est parfois observée à 6 mois (340,341) (344) . Une étude (343) observe à 4 mois un poids significativement (p < 0,05) inférieur dans le groupe insuline-metformine par rapport au groupe insuline + placebo. Dans cette étude, une 4^e injection d'insuline pouvait être réalisée pour maintenir un bon contrôle glycémique. Elle a été nécessaire pour 20 % des patients du groupe insuline-placebo contre 4 % des patients du groupe insuline-metformine. À l'inverse, le passage à 2 injections d'insuline a été possible pour 8 % des patients du groupe insuline-metformine contre 0 pour le groupe insuline-placebo.

Malgré certaines divergences entre ces études traduisant vraisemblablement l'hétérogénéité des réponses individuelles, et au vu des données publiées avec le schéma metformine et insuline au coucher (cf. *infra*), il apparaît que l'association insulinothérapie/metformine présente un avantage cliniquement pertinent sur l'insulinothérapie seule, en termes de contrôle d'HbA1c au prix d'une prise de poids moindre sous metformine + insuline.

IV.4. Effets indésirables

Il s'agit de la fréquente prise de poids et du risque hypoglycémique.

IV.4.1. Prise de poids sous insulinothérapie

La pratique clinique quotidienne permet de constater qu'une mise à l'insuline du patient diabétique de type 2 se traduit souvent par une prise de poids variable d'un sujet à l'autre.

Dans l'UKPDS (115), l'intensification du contrôle glycémique par une mise à l'insuline s'est traduite par un gain de poids significatif de 4,0 kg (IC : 3,1- 4,9 ; $p < 0,0001$ *versus* conventionnel) sur 10 ans par rapport au groupe traitement conventionnel alors qu'il n'a été que de 2,6 kg (IC : 1,6 - 3,6 ; $p < 0,001$) sous chlorpropamide et de 1,7 kg (IC : 0,7 - 2,7 ; $p < 0,001$) sous glibenclamide, sans que la différence entre les sulfamides et l'insuline ne soit significative. Cent pour cent de la prise de poids a généralement lieu au cours des deux premières années et le poids reste stable par la suite : c'est ce que constate aussi l'étude ouverte de 22 patients échappant au traitement oral maximal et mis à l'insuline uniquement : poids de $71,3 \pm 2,5$ kg sous traitement oral *vs* $78,8 \pm 3,2$ à 1 an et $79,8 \pm 3,2$ kg à 3 ans de suivi sous insuline ; $p < 0,0001$) (166).

Dans l'étude VACSDM (175), il n'y a pas eu de prise de poids supplémentaire dans le groupe traité de manière intensive par l'insuline comparé au groupe dit conventionnel.

Il apparaît donc que la prise de poids sous insulinothérapie est en moyenne acceptable mais que cette moyenne masque d'assez nombreuses prises de poids individuelles majeures.

Le traitement combiné insuline/antidiabétiques oraux permet-il de limiter la prise pondérale par rapport à une insulinothérapie prescrite seule ?

La méta-analyse de Pugh (336) conclut que le risque d'une prise de poids est identique pour un traitement combiné ou pour une insulinothérapie prescrite seule ($p = 0,08$; IC : -0,13 à 0,29). Dans 12 études sur 17, il n'y a pas de différence dans la prise pondérale entre le groupe traitement combiné avec les sulfamides et le groupe contrôle ; 4 études signalent une prise de poids plus importante dans le groupe traitement combiné que dans le groupe insuline seule (dans une étude, le poids est inconnu).

Les conclusions de la revue de la littérature de Kreider (330) sur 16 études semblaient aller dans le sens d'une prise de poids moindre lorsque l'insuline était administrée le soir mais la lecture des résultats est difficile, chaque étude étant analysée séparément.

Une étude (168) prospective randomisée sur 53 patients ayant un index pondéral aux alentours de 24 kg/m^2 observe que le gain pondéral dans le groupe traitement combiné insuline/antidiabétique oraux (sulfamides hypoglycémifiants et/ou metformine) est inférieur à celui observé sous 2 ou 3 injections d'insuline par jour : respectivement $2,1 \pm 2,5$ kg *versus* $5,2 \pm 4,1$ kg ; $p < 0,005$ (évaluation à 6 mois).

Il semble que ce soit le schéma associant une injection d'insuline au coucher aux antidiabétiques oraux (sulfamides et/ou metformine) qui permettait la prise de poids minimale, de $1,2 \pm 0,5$ kg après 3 mois. C'est ce qui ressort de la comparaison de ce

schéma *bed time* avec 4 autres groupes : insuline NPH le matin + antidiabétiques oraux, 2 injections d'insuline 30/70 NPH, 4 injections d'insuline. En effet, les prises de poids par rapport au groupe contrôle où les antidiabétiques oraux ont été poursuivis ont été respectivement de $2,2 \pm 0,5$ kg ; $1,8 \pm 0,5$ kg ; $2,9 \pm 0,5$ kg ; $p < 0,05$ par rapport aux autres groupes, alors que l'amélioration de l'HbA1c a été comparable entre les 4 groupes de l'ordre de 1,7 % (ns) (étude multicentrique randomisée sur 153 patients) (345).

Il était impossible de faire une analyse en fonction du type d'hypoglycémiant oral, sulfamides ou metformine, associé à l'insulinothérapie, dans l'étude précédente et la même équipe a publié ses résultats sur ce point 7 ans plus tard. La prise de poids minimale a été observée sous le schéma insuline intermédiaire au coucher + metformine (2 g/j) ($0,9 \pm 1,2$ kg, $p < 0,001$ par rapport aux autres groupes) au contraire des combinaisons : insuline intermédiaire au coucher + glyburide (10,5 mg/j) ($3,9 \pm 0,7$ kg) ; insuline intermédiaire au coucher + glyburide + metformine ($3,6 \pm 1,2$ kg) ; ou 2 injections d'insuline intermédiaire le matin et le soir ($4,6 \pm 1,0$ kg) (étude randomisée multicentrique contrôlée sur 1 an menée sur 96 diabétiques de type 2 âgés de 58 ± 1 an, avec un IMC de 29 ± 1 kg/m² et mal contrôlés par sulfamides hypoglycémiant : HbA1c initiale à $9,9 \pm 0,2$ %). Les patients avaient comme objectif de normaliser la glycémie à jeun en ajustant la dose d'insuline du soir. L'observance des patients a été estimée à plus de 95 %. La baisse de l'HbA1c la plus importante a été observée dans le groupe insuline au coucher + metformine (depuis $9,7 \pm 0,4$ % à $7,2 \pm 0,2$ % à un an ; $p < 0,001$ par rapport au mois correspondant au début de l'étude et $p < 0,05$ par rapport aux autres groupes (173).

Quels sont les mécanismes physiopathologiques de la prise de poids sous insuline ?

Dans une étude (346) prospective, 26 patients diabétiques de type 2 ont été suivis pendant 1 an. Les patients étaient âgés en moyenne de 55 ans et avaient un IMC à 28 kg/m². Ils ont été randomisés en 2 groupes, l'un traité par insuline + metformine ($n = 13$, une injection d'insuline NPH au coucher associée à 2 g de metformine par jour), l'autre traité par une injection d'insuline NPH matin et soir. À l'inclusion, l'HbA1c était de 10,5 %. L'objectif était d'obtenir une glycémie à jeun < 6 mmol/l. Le métabolisme de base était évalué pour chaque patient.

À un an, le contrôle glycémique était amélioré : HbA1c = $7,6 \pm 0,2$ % chez ceux utilisant la metformine contre HbA1c = $7,8 \pm 0,3$ % chez ceux sous insuline seule (ns). Les besoins en insuline à contrôle glycémique égal étaient de 47 % moins importants quand la metformine était administrée (environ 40 U/j contre 77 U/j sans metformine). La prise de poids a été de $3,8 \pm 0,8$ kg sous metformine/insuline et de $7,5 \pm 1,6$ kg sous insuline seule ($p < 0,05$ entre les 2 groupes). La prise de poids correspondait à une augmentation de la masse grasse pour 75 % et le gain de masse grasse était significativement inférieur dans le groupe sous metformine ($p < 0,05$). On assistait à une diminution de 5 % du métabolisme de base (MB) dans les 2 groupes parallèlement à l'amélioration glycémique : 59 ± 4 versus 56 ± 4 J kg min, $p < 0,001$. Les mécanismes de cette réduction de la thermogenèse basale avec le meilleur contrôle glycémique pourraient être la diminution du coût énergétique de la néoglucogenèse, du métabolisme accéléré des AGL, etc. L'augmentation du poids s'accompagnait d'une augmentation du métabolisme de base si bien que ce métabolisme de base, du fait de ces variations opposées, variait peu en réalité. L'amélioration de la glycémie à

5,8 mmol/l s'accompagnait d'une réduction de 213 kJ/j du métabolisme de base tandis qu'une prise de poids de 5,7 kg était associée à une augmentation du métabolisme de base de 163 kJ/j. La différence de 50 kJ/j équivalait à une variation négligeable sur le poids. L'oxydation des composants protéiques, lipidiques et glucidiques n'a pas varié quel que soit le traitement (ns). Une glycosurie a été observée à partir d'une glycémie à 10 mmol/l puis a été par la suite proportionnelle à l'augmentation de la glycémie. Pour chaque augmentation de la glycémie de 5 mmol/l au-dessus du seuil, la perte supplémentaire de calories en rapport avec la glycosurie était de 1,41 MJ/j. L'amélioration glycémique sur l'année de traitement a entraîné une diminution considérable de la glycosurie et donc une diminution de la perte calorique qui lui est liée de $0,83 \pm 0,27$ MJ/j sans différence que la metformine soit prise ou pas. Finalement, la prise de poids moindre sous metformine résultait essentiellement de son effet anorexigène puisqu'une réduction des apports caloriques quotidiens a été constatée sous metformine de $1,12 \pm 0,46$ MJ/j alors qu'ils étaient restés inchangés sous insuline seule : $0,15 \pm 0,42$ MJ/j. Il est impossible de dire s'il s'agissait d'une conséquence des effets digestifs secondaires à la prise de metformine bien qu'aucun patient ne s'en était plaint. Plus le déséquilibre glycémique était important, plus la prise de poids était importante. Elle correspondait chez les patients très hyperglycémiques à un retour au poids qui aurait dû être le leur (la prise de poids ultérieure était alors la conséquence des phénomènes décrits).

Au total, la prise de poids sous insuline était fréquente sans être constante, elle était d'amplitude variable : elle était en moyenne d'autant plus importante que le patient était initialement obèse et que le gradient de rééquilibrage glycémique était important.

IV.4.2. Le risque hypoglycémique

Le manque d'homogénéité des études, le fait que les hypoglycémies ne soient pas toujours rapportées sont 2 éléments limitant les conclusions de la littérature à ce sujet. Dans l'UKPDS (115), le nombre d'hypoglycémies a été plus fréquent chez les sujets du groupe intensif que chez ceux du groupe conventionnel ($p < 0,0001$). Après 10 ans, le nombre moyen de patients par an ayant au moins une hypoglycémie sévère a été de 0,4 à 0,6 % sous sulfamides hypoglycémisants et de 2,3 % sous insuline. Toutes hypoglycémies confondues, les taux ont été respectivement de 11 à 17,7 % et de 36,5 %. Ainsi, l'insulinothérapie était associée à un excès d'hypoglycémies chez le diabétique de type 2, ce qui confirmait les conclusions issues du DCCT chez le diabétique de type 1 (347), mais le risque d'hypoglycémies, du moins sévères, était très inférieur chez le diabétique de type 2.

Le type de schéma insulinaire ne semblait pas avoir d'influence sur la survenue des hypoglycémies dans la méta-analyse de Johnson (339). Sur les 16 études rapportées par Kreider qui concernaient des patients sous sulfamides hypoglycémisants et une insuline au coucher, 12 d'entre elles signalaient l'absence de survenue d'hypoglycémies sévères. Le nombre d'hypoglycémies modérées oscillait entre 0,4 à 3,4 épisodes/patient dans 8 études, il était de 0 dans 3 études et inconnu dans 5 études (330). Cependant, la normoglycémie est loin d'être obtenue dans toutes ces études, les glycémies à jeun après mise à l'insuline restant entre 8 et 11 mmol/l pour 4 d'entre-elles.

Dans l'étude VACSMD (Veterans Affairs Cooperative Study on Diabetes Mellitus) (175) multicentrique prospective, 153 patients diabétiques de type 2 (80 % étaient

obèses, 68 % hypertendus, 20 % avaient une dyslipidémie) ont été randomisés en un groupe traitement intensif et un groupe traitement conventionnel. Le suivi a été de 27 mois. L'incidence des hypoglycémies a été un critère d'évaluation. Le traitement intensif était institué en 4 étapes successives de façon à maintenir le contrôle glycémique. La 1^{re} étape consistait en une injection d'insuline au coucher, la 2^e étape en une injection d'insuline + glipizide, la 3^e à 2 injections d'insuline seules, la 4^e étape à plus de 2 injections d'insuline. L'hémoglobine glycolysée a chuté de 9,3 à 7,3 % dans le groupe intensif ($p = 0,001$). La survenue d'hypoglycémies, qu'elles soient modérées (84 %) ou sévères (16 %), a été proportionnelle à l'amélioration glycémique. Si la baisse de l'hémoglobine glycolysée à 7,8 % observée à l'étape 1 s'est accompagnée d'un nombre relativement faible d'hypoglycémies, ce nombre a doublé ensuite à chaque baisse supplémentaire de HbA1c de 0,5 %.

L'étude de Yki Jarvinen (173) observait un nombre significativement plus faible d'hypoglycémies dans le groupe insuline au coucher et metformine par rapport aux autres groupes ($p < 0,05$).

IV.4.3. Autres effets indésirables potentiels de l'insulinothérapie

— *Insulinothérapie et rétinopathie*

Chez un patient ayant une rétinopathie évolutive, l'obtention par l'insuline d'une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut entraîner, comme chez le diabétique de type 1, une aggravation de la rétinopathie.

Une étude prospective (348) menée sur 6 mois incluant 60 patients a comparé l'effet d'une mise à l'insuline chez 15 d'entre eux ayant une rétinopathie simple ou préproliférative à celui du maintien des antidiabétiques oraux chez 15 autres patients ayant des rétinopathies au même stade. Dix sur 15 des patients du premier groupe contre 1 sur 15 du second groupe ont vu leur rétinopathie s'aggraver. Cette aggravation était significativement tributaire de l'âge du patient ($p < 0,001$). Aucun des patients sans rétinopathie ne s'était aggravé, qu'il soit traité par insuline ou par sulfamides. Le contrôle glycémique ne semblait pas être en cause. Des critiques méthodologiques limitaient cependant l'interprétation de cette étude.

L'étude cas-témoin d'Henricsson (349) menée sur 94 patients âgés d'au moins 30 ans, initialement traités par antidiabétiques oraux puis mis à l'insuline en raison d'un déséquilibre de leur diabète, suivis pendant 2 ans et évalués après au moins 6 mois d'insulinothérapie observait une progression de la rétinopathie chez 23 % des patients (la progression étant définie par une aggravation de 3 stades sur la classification de l'EDTRS). Cette aggravation a été significativement plus fréquente dans le groupe où l'hémoglobine glyquée a chuté d'au moins 3 % par rapport au groupe où la chute a été moindre ($p = 0,0001$; risque relatif : 3,2 ; IC à 95 % : 1,5-6,9). Les patients ayant une rétinopathie proliférative ou non proliférative sévère étaient exclus de l'étude ($n = 2$). Les auteurs soulignaient la survenue fréquente d'œdème maculaire responsable d'une détérioration de l'acuité visuelle parmi les patients dits « progressseurs » (349). L'étude a été poursuivie concernant pour cette deuxième analyse une cohorte de 1 378 diabétiques, dont 333 traités par insuline, 1 045 par antidiabétiques oraux ou régime avec 174 d'entre eux mis secondairement à l'insuline. Le risque d'aggravation de la rétinopathie a augmenté de 100 % dans ce dernier groupe, l'aggravation était significativement associée à une incidence augmentée d'œdème maculaire ($p < 0,001$). Le risque relatif de cécité ou de baisse de l'acuité visuelle a été de 2,7 (IC à 95 % : 1,8-

4,0) dans le groupe où les antidiabétiques oraux ont été remplacés par l'insuline par rapport au reste du groupe. Un mauvais contrôle glycémique avant instauration de l'insulinothérapie et la présence d'une rétinopathie (surtout une rétinopathie non proliférative modérée) sont 2 facteurs de risque prédictifs d'aggravation de la rétinopathie, tandis que le traitement insulinique en lui-même ne semble pas en cause. Cette dernière affirmation a fait l'objet d'une critique méthodologique (350). Les auteurs ont alors admis que seule une étude randomisée contrôlée qui comparerait un traitement insulinique à un traitement antidiabétique oral conventionnel permettrait de trancher sur le rôle éventuel de l'amélioration du profil glycémique *versus* les modalités du traitement sur la progression de la rétinopathie. Une étude prospective incluant 37 patients de plus de 65 ans présentant un échec secondaire des antidiabétiques oraux a consisté en une randomisation en 2 groupes : traitement insulinique ou hypoglycémiant oraux. Après 1 an de suivi, l'hémoglobine glyquée diminuait de 9,1 à 7,3 % chez ceux sous insuline, une aggravation de la rétinopathie a été observée chez 20 % d'entre eux, la progression ayant lieu chez ceux qui avaient des glycémies élevées au départ. Il était cependant impossible d'établir lequel des 2 paramètres (insulinothérapie ou amélioration du contrôle glycémique) était impliqué dans cette aggravation (351).

— *Insulinothérapie et pression artérielle*

De nombreux facteurs comme l'augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium, l'augmentation de l'activité du système sympathique, l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices ou la croissance des cellules musculaires lisses peuvent augmenter le volume extracellulaire, la résistance périphérique et par ce biais majorer les chiffres tensionnels. L'étude UKPDS (115) n'observait cependant pas plus d'hypertendus dans le groupe traité par insuline. Dans une étude prospective incluant 12 patients suivis 12 semaines, la prescription d'environ 73 unités d'insuline par jour s'était accompagnée d'une élévation significative de la PAS et de la PAD. La dose d'insuline était un facteur indépendant responsable de 63 % de la variation des pressions artérielles après ajustement pour l'âge. La prise pondérale était un facteur confondant qui limitait les conclusions de cette étude (352).

IV.5. L'acceptation de l'insulinothérapie

La mise à l'insuline du diabétique de type 2 se heurte souvent à la non-acceptation de ce type de traitement par le patient. De la même façon, à vrai dire, qu'un tiers des patients ne prend pas son traitement antidiabétique oral, la mise à l'insuline est souvent différée en l'absence de signes cliniques francs d'hyperglycémie (353) (354). L'interrogatoire de 44 patients sous antidiabétiques oraux diabétiques depuis un an est riche d'enseignements. Les attitudes positives à l'égard de l'insulinothérapie étaient conditionnées par les convictions selon lesquelles l'insuline était efficace, qu'elle permettait d'éviter les complications, de se sentir en meilleure forme. À l'inverse, la peur de la douleur induite par l'injection, les problèmes liés à la technique elle-même, les hypoglycémies, la peur de l'insuline comme créatrice de problèmes de santé, la notion d'échec du traitement antérieur, la sensation que la maladie s'aggravait et rentrait dans une phase sérieuse sont autant d'obstacles à sa mise en place (355). Vingt-sept pour cent des 676 patients randomisés pour l'insuline dans l'UKPDS refusaient d'ailleurs leur traitement (115). La mise à l'insuline de 157 patients sous antidiabétiques oraux a permis dans une autre étude un meilleur contrôle glycémique mais n'a pas eu beaucoup d'influence sur la sensation de bien-être physique ou

psychologique. Cependant, ceux dont les doses d'insuline étaient élevées étaient ceux chez qui les hypoglycémies survenaient plus fréquemment, et dont le moral était altéré (354). L'incapacité du patient à se prendre en charge lui-même, une baisse de l'acuité visuelle, une attitude négative à l'égard du traitement étaient des facteurs prédictifs de mauvais contrôle glycémique (356). Une impression de bien-être était parfois ressentie lors de la mise à l'insuline, mais un schéma à 2 injections d'insuline offrait plus de satisfaction qu'à 3, à contrôle glycémique égal (refléte par l'hémoglobine glyquée, même si le contrôle nocturne est moins bon sous 2 injections), cette différence étant liée au côté pratique du traitement, et non à la prise de poids ou à la survenue d'hypoglycémies (178). L'utilisation des stylos à insuline chez 78 patients sur 12 semaines a permis une meilleure acceptation du traitement, a facilité l'adaptation des doses et a réduit la douleur liée aux injections ($p = 0,0018$) quand on les compare aux seringues, mais la méthodologie (étude ouverte) limitait la portée de cette étude (357).

Conclusions

L'insulinothérapie doit être proposée au diabétique de type 2 en cas d'échec du traitement oral à obtenir un bon contrôle glycémique.

L'amélioration du contrôle glycémique obtenue sous insulinothérapie peut être transitoire, ce qui peut conduire à intensifier le schéma d'insulinothérapie.

Il est démontré que l'insulinothérapie du diabétique de type 2 est bénéfique en termes de morbi-mortalité si un bon contrôle glycémique est obtenu.

Les effets indésirables de l'insulinothérapie sont le risque hypoglycémique et la prise de poids. Cette dernière est très variable suivant les patients, en moyenne d'autant plus importante que l'amélioration du contrôle glycémique est importante. La prise de poids est moindre avec des schémas d'insulinothérapie à une seule piqûre d'insuline intermédiaire au coucher et/ou sous traitement combiné associant la metformine à l'insuline.

S'il est bien démontré qu'un bon contrôle glycémique sous insulinothérapie prévient à long terme la rétinopathie, la possibilité de l'aggravation à court terme d'une rétinopathie préexistante lors de l'amélioration rapide du contrôle glycémique par l'insuline doit inciter à une surveillance ophtalmologique.

Il convient de ne pas méconnaître la réticence fréquente du patient vis-à-vis de l'insulinothérapie et il faut en analyser les motifs lors de l'éducation au traitement.

ANNEXE III. TEST DE FAGERSTRÖM

Test de dépendance à la nicotine (d'après Fagerström) (358).

Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	- moins de 5 min	3
	- 6 à 30 min	2
	- 31 à 60 min	1
	- après 60 min	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 au 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	

Interprétation :

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

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Le groupe de travail recommande de mettre en place des études évaluant l'impact de la prise en charge précoce des désordres glycémiques, c'est-à-dire pour des valeurs d'HbA1c < 6,5 %.

Le groupe de travail recommande d'évaluer la place des bithérapies initiales faiblement dosées et celle des trithérapies dans la stratégie de traitement.

Le groupe de travail recommande d'évaluer la modulation de la stratégie thérapeutique en fonction du risque cardio-vasculaire global.

REFERENCES

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Le suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion des complications. Paris: ANAES; 1999.
2. American Diabetes Association. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1999. ADA 1999;S1-111.
3. Veterans Health Administration. Clinical guidelines for management of patients with diabetes mellitus. Washington: VHA 1997.
4. Monnier L, Slama G, Vialettes B, Ziegler O. Nutrition et diabète. Recommandations de l'ALFÉDIAM. *Diabetes Metab* 1995;21:207-16.
5. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (diabète non-insulino-dépendant). Paris: AFSSAPS; 1999.
6. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Dyslipidémies. Paris: AFSSAPS; 1999.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study 7. Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type 2 diabetic patients. *Metabolism* 1990;39:905-12.
8. Lévy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: The 10-year follow-up of the Belfast diet study. *Diabetic Med* 1998;15:290-6.
9. Fitzgerald JT, Anderson RM, Funnell MM, Arnold MS, Davis WK, Aman LC. Differences in the impact of dietary restrictions on African Americans and Caucasians with NIDDM. *Diabetes Educ* 1997;23:41-7.
10. Kelley DE. Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Rev* 1995;3:366-77.
11. Henry RR, Wiest-Kent TA, Scheaffer L, Kolterman OG, Olefsky JM. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1986;35:155-64.
12. Laakso M, Uusitupa M, Takala J, Majander H, Reijonen T, Penttilä I. Effects of hypocaloric diet and insulin therapy on metabolic control and mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetic subjects. *Metabolism* 1988;37:1092-100.
13. Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française, Association Française d'Études et de Recherches sur l'Obésité, et Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques. Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité. *Cah Nutr Diet* 1998;33 (Suppl 1)1-48.
14. International Obesity Task Force. About obesity. London: IOTF; 1999.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obesity in Scotland. Integrating prevention with weight management. A national clinical guideline recommended for use in Scotland. Edinburgh: SIGN; 1996.
16. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
17. Lemieux J, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Després J. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes* 1996;20:618-24.
18. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors. Prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401-5.
19. Chaturvedi N, Fuller JH. Mortality risk by body weight and weight change in people with NIDDM. The WHO Multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18 :766-74.
20. Hanson RL, McCance DR, Jacobsson LTH, Narayan KMV, Nelson RG, Pettitt DJ, et al. The U-shaped association between body mass index and mortality. Relationship with weight gain in native American population. *J Clin Epidemiol* 1995;48:903-16.
21. Knatterud GL, Klimt CR, Godner MG, Hawkins BS, Weisenfeld S, Kreines K, et al. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation

- of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982;31(suppl 5):1-81.
22. Bloom E, MacLean C, Reed D, Yano K. Paradoxical impact of weight change on coronary heart disease. Presented at the 27th Annual Conference on cardiovascular disease epidemiology, Charleston, South Carolina, march 19-21, 1987. *CVD Epidemiology Newsletter* 1987;41:117.
 23. Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990;7:228-33.
 24. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
 25. Williamson DF. Weight loss and mortality in persons with type-2 diabetes mellitus: a review of the epidemiological evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:14-21.
 26. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:30-6.
 27. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:917-25.
 28. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Effect of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:889-95.
 29. Hankey CR, Rumley A, Lowe GDO, Lean MEJ. Weight loss improves thrombotic and rheological risk factors for ischaemic heart disease risk. *Proc Nutr Soc* 1995;54(Pt 2):94A.
 30. Harris TB, Ballard-Barbasch R, Madans J, Makuc DM, Feldman JJ. Overweight, weight loss, and risk of coronary heart disease in older women. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1993;137:1318-27.
 31. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17:372-5.
 32. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and the treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1744-66.
 33. Marks SJ, Moore NR, Clark ML, Strauss BJ, Hockaday TD. Reduction of visceral adipose tissue and, improvement of metabolic indices. Effect of dexfenfluramine in NIDDM. *Obesity Res* 1996;4:1-8.
 34. Pfohl M, Luft D, Blomberg I, Schmülling RM. Long-term changes of body weight and cardiovascular risk factors after weight reduction with group therapy and dexfenfluramine. *Int J Obes* 1994;18:391-5.
 35. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-8.
 36. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effect of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The trials of hypertension prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657-67.
 37. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996;276:1907-15.
 38. Renard E, Parer-Richard C, Richard JL, Bringer J, Jaffiol C. Effets d'une diète hypocalorique et aglucidique de courte durée en cas d'échec secondaire des anti-diabétiques oraux chez le diabétique non insulino-dépendant, obèse. *Rev Fr Endocrinol Clin Nutr Métab* 1994;35:137-44.
 39. Kirschner MA, Schneider G, Ertel NH, Gorman J. An eight-year experience with a very-low-calorie formula diet for control of major obesity. *Int J Obes* 1988;12:69-80.
 40. Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med* 1994;97:354-62.
 41. Karlsson J, Sjöström L, Sullivan M. Swedish Obese Subjects (SOS): an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:113-26.

42. Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, Dewe W, Gielen JE, Lefebvre PJ. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998;24:355-61.
43. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A one-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
44. Henry RR. Protein content of the diabetic diet. *Diabetes Care* 1994;17:1502-13.
45. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999;S42-5.
46. Eeley EA, Stratton IM, Hadden DR, Turner RC, Holman RR. UKPDS 18: estimated dietary intake in type 2 diabetic patients randomly allocated to diet, sulphonylurea or insulin therapy. *Diabet Med* 1996;13:656-62.
47. Prewitt T, Schmeisser D, Bowen PE, Aye P, Dolecek TA, Langenberg P, et al. Changes in body weight, body composition, and energy intake in women fed high- and low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 1991;54:304-10.
48. Coulston A, Hollenbeck CB, Swislocki ALM, Reaven GM. Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1989;12:94-101.
49. Garg A, Grundy SM, Unger RH. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 1992;41:1278-85.
50. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1421-8.
51. Gumbiner B, Low CC, Reaven PD. Effects of a monounsaturated fatty acid-enriched hypocaloric diet on cardiovascular risk factors in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:9-15.
52. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:577S-82.
53. Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, Vesterlund M, Winther E, Hermansen K. Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993;16:1565-71.
54. Dimitriadis E, Griffin M, Collins P, Johnson A, Owens D, Tomkin GH. Lipoprotein composition in NIDDM: effects of dietary oleic acid on the composition, oxidisability and function of low and high density lipoproteins. *Diabetologia* 1996;39:667-76.
55. Feskens EJM, Bowles CH, Kromhout D. Association between fish intake and coronary heart disease mortality. Differences in normoglycemic and glucose intolerant elderly subjects. *Diabetes Care* 1993;16:1029-34.
56. McGrath LT, Brennan GM, Donnelly JP, Johnston GD, Hayes JR, McVeigh GE. Effect of dietary fish oil supplementation on peroxidation of serum lipids in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1996;121:275-83.
57. Friedberg CE, Janssen MJFM, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998;21:494-500.
58. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden HF, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods. A physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362-6.
59. Monnier L. Effets hyperglycémiques des aliments. *Traité de diabétologie*. Paris: Pradel; 1990. p.113-23.
60. Wolever TMS, Jenkins DJA, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index. Methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1991;54:846-54.
61. Frost G, Leeds AA, Doré CJ, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A. Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet* 1999;353:1045-8.
62. Bantle JP, Laine DC, Castle GW, Thomas JW, Hoogwerf BJ, Goetz FC. Postprandial glucose and insulin responses to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects. *N Engl J Med* 1983;309:7-12.
63. Slama G, Jean-Joseph P, Goicolea I, Elgrably F, Haardt MJ, Costagliola D, et al. Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. *Lancet* 1984;2:122-5.
64. Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an

- isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1985;28:213-7.
65. Abraira C, Derler J. Large variations of sucrose in constant carbohydrate diets in type II diabetes. *Am J Med* 1988;84:193-200.
66. Forlani G, Galuppi V, Santacroce G, Braione AF, Giangiulio S, Ciavarella A, et al. Hyperglycemic effect of sucrose ingestion in NIDDM patients controlled by artificial pancreas. *Diabetes Care* 1989;12:296-8.
67. Wise JE, Keim KS, Huisinga JL, Willmann PA. Effect of sucrose-containing snacks on blood glucose control. *Diabetes Care* 1989;12:423-6.
68. Peters AL, Davidson MB, Eisenberg K. Effect of isocaloric substitution of chocolate cake for potato in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13:888-92.
69. Loghmani E, Rickard K, Washburne L, Vandagriff J, Fineberg N, Golden M. Glycemic response to sucrose-containing mixed meals in diets of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991;119:531-7.
70. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1993;16:1301-5.
71. Marchini JS, Faccio JRRM, Rodrigues MMP, Unamuno MRDL, Foss MC, Dutra-de-Oliveira JE. Effect of local diets with added sucrose on glycemic profiles of healthy and diabetic Brazilian subjects. *J Am Coll Nutr* 1994;13:623-8.
72. Coulston AM, Hollenbeck CB, Donner CC, Williams R, Chiou YAM, Reaven GM. Metabolic effects of added dietary sucrose in individuals with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Metabolism* 1985;34:962-6.
73. Diet and exercise in non-insulin-dependent diabetes mellitus. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. December 10, 1986. *Nutrition* 1997;13:89-94.
74. Crapo PA, Kolterman OG, Henry RR. Metabolic consequence of two-week fructose feeding in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1986;9:111-9.
75. Bantle JP, Laine DC, Thomas JW. Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetic subjects. *JAMA* 1986;256:3241-6.
76. Bantle JP, Swanson JC, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1992;15:1468-76.
77. Lunetta M, Di Mauro M, Crimi S, Iemmolo R, Gangemi R. Fruits of low glycaemic index blunt the glycaemic response to doubling carbohydrate content in a mixed meal. *Med Sci Res* 1994;22:473-4.
78. Briet F, Achour L, Flourié B. Les fibres alimentaires. *Cah Nutr Diét* 1995;30:132-6.
79. Monnier L. Intérêt des fibres alimentaires en thérapeutique gastro-entérologique et nutritionnelle. *Ann Méd Int* 1985;136:677-81.
80. Vinik AI, Jenkins DJA. Dietary fiber in management of diabetes. *Diabetes Care* 1988;11:160-73.
81. Riccardi G, Rivellese AA. Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care* 1991;14:1115-25.
82. Lintas C, Cappelloni M, Bonmassar L, Clementi A, Del Toma E, Ceccarelli G. Dietary fibre, resistant starch and in vitro starch digestibility of cereal meals. Glycaemic and insulinaemic responses in NIDDM patients. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(Suppl 3):S264-7.
83. Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM. To what extent does increased dietary fiber improve glucose and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)? *Am J Clin Nutr* 1986;43:16-24.
84. Nuttal FQ. Dietary fiber in the management of diabetes. *Diabetes* 1993;42:503-8.
85. Rolls BJ. Effects of intense sweeteners on hunger, food intake, and body weight. A review. *Am J Clin Nutr* 1991;53:872-8.
86. Renwick AG. Intensive sweeteners, food intake, and the weight of a body of evidence. *Physiol Behav* 1994;55:139-43.
87. Mezitis NHE, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:1004-5.
88. Natak SS, Hussien KR, Tuominen JA, Koivisto VA. Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1997;65:947-50.
89. Arnold LM, Ball MJ, Duncan AW, Mann J. Effect of isoenergetic intake of three or nine meals on plasma lipoproteins and glucose metabolism. *Am J Clin Nutr* 1993;57:446-51.

90. Jenkins DJA, Wolever TMS, Vuksan V, Brighenti F, Cunnane SC, Rao AV. Nibbling versus gorging. Metabolic advantages of increased meal frequency. *N Engl J Med* 1989;321:929-34.
91. Bertelsen J, Christiansen C, Thomsen C, Poulsen PL, Vestergaard S, Steinov A, et al. Effect of meal frequency on blood glucose, insulin, and free fatty acids in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993;16:4-7.
92. Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1651-4.
93. Travis T. Patient perceptions of factors that affect adherence to dietary regimens for diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1997;23:152-6.
94. Schlundt DG, Rea MR, Kline SS, Pichert JW. Situational obstacles to dietary adherence for adults with diabetes. *J Am Diet Assoc* 1994;94:874-6, 879.
95. Boehm S, Schlenk EA, Funnell MM, Powers H, Ronis DL. Predictors of adherence to nutrition recommendations in people with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1997;23:157-65.
96. Laitinen J, Uusitupa M, Ahola I, Laakso M, Siitonen O. Metabolic and dietary variables associated with glycaemic control in patients with recently diagnosed Type II diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp* 1994;7:77-87.
97. Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1009-17.
98. Metz JA, Kris-Etherton PM, Morris CD, Mustad VA, Stern JS, Oparil S. Dietary compliance and cardiovascular risk reduction with a prepared meal plan compared with a self-selected diet. *Am J Clin Nutr* 1997;66:373-85.
99. Camelon KM, Hadell K, Jamsen PT, Ketonen KJ, Kohtamaki HM, Makimatilla S, et al. The Plate Model: a visual method of teaching meal planning. DAIS Project Group. *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study. J Am Diet Assoc* 1998;98:1155-8.
100. Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, Franz MJ. Practice guidelines for medical nutrition therapy provided by dietitians for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1995;95:999-1006.
101. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K, Shimizu S, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995;18:775-8.
102. Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, Adams-Campbell LL. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1503-11.
103. Blonk MC, Jacobs MAJM, Biesheuvel EHE, Weeda-Mannak WL, Heine RJ. Influence on weight loss in Type 2 diabetic patients: little long-term benefit from group behaviour therapy and exercise training. *Diabet Med* 1994;11:449-57.
104. Freemantle N, Harvey EL, Wolf F, Grimshaw JM, Grili R, Bero LA. Printed educational materials. Effects on professional practice and health care outcomes. *The Cochrane library. Oxford: Update software; 1999. p.Issue 3.*
105. Fitzgerald JT, Anderson RM, Davis WK. Gender differences in diabetes attitudes and adherence. *Diabetes Educ* 1995;21:523-9.
106. Hunt LM, Pugh J, Valenzuela M. How patients adapt diabetes self-care recommendations in everyday life. *J Fam Pract* 1998;46:207-15.
107. Tillotson LM, Smith MS. Locus of control, social support, and adherence to the diabetes regimen. *Diabetes Educ* 1996;22:133-9.
108. MacLean D, Lo R. The non-insulin-dependent diabetic: success and failure in compliance. *Aust J Adv Nurs* 1998;15:33-42.
109. Green LW, Kreuter MW, Deeds SG, Partridge KB. Health education planning. A diagnostic approach. Mountain View (CA): Mayfield Publishing Company; 1980.
110. Green LW, Kreuter MW. Health promotion planning. An educational and environmental approach. Mountain View (CA): Mayfield Publishing Company; 1991.
111. Okada S, Miyai Y, Masaki Y, Ichiki K, Tanokuchi S, Ishii K, et al. What factors are involved in the knowledge necessary for the self-management of diabetic patients? *Acta Med Okayama* 1993;47:91-4.
112. Boyer BA, Lerman C, Shipley TE, McBrearty J, Quint A, Goren E. Discordance between physician and patient perceptions in the treatment of diabetes

- mellitus: a pilot study of the relationship to adherence and glycemic control. *Diabetes Educ* 1996;22:493-9.
113. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes. A progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
 114. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;527-31.
 115. UK Prospective Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
 116. Barnard RJ, Jung T, Inkeles SB. Diet and exercise in the treatment of NIDDM. The need for early emphasis. *Diabetes Care* 1994;17:1469-72.
 117. Centers for Disease Control and Prevention. Physical activity and health. A report of the surgeon general. Atlanta: CDC, US Department of Health and Human Services; 1996.
 118. King H, Kriska AM. Prevention of type II diabetes by physical training. Epidemiology considerations and study methods. *Diabetes Care* 1992;15:1794-9.
 119. Kriska AM, Bennett PH. An epidemiological perspective of the relationship between physical activity and NIDDM. From activity assessment to intervention. *Diabetes Metab Rev* 1992;8:355-72.
 120. Kawate R, Yamakido M, Nishimoto Y, Bennett PH, Hamman RF, Knowler WC. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the island of Hawaii. *Diabetes Care* 1979;2:161-70.
 121. Kriska AM, LaPorte RE, Pettit DJ, Charles MA, Nelson RG, Kuller LH, et al. The association of physical activity with obesity, fat distribution and glucose intolerance in pima indians. *Diabetologia* 1993;36:863-9.
 122. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-8.
 123. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-52.
 124. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992;268:63-7.
 125. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-43.
 126. Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1996;156:1307-14.
 127. Rogers MA, Yamamoto C, King DS, Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO. Improvement in glucose tolerance after one week of exercise in patients with mild NIDDM. *Diabetes Care* 1988;11:613-8.
 128. Schneider S, Amorosa LF, Khachadurian AK, Ruderman NB. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984;26:355-60.
 129. McNabb WL, Quinn MT, Rosing L. Weight loss program for inner-city black women with non-insulin-dependent diabetes mellitus: PATHWAYS. *J Am Diet Assoc* 1993;93:75-7.
 130. Kaplan RM, Hartwell SL, Wilson DK, Wallace JP. Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gen Intern Med* 1987;2:220-8.
 131. Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques. *Activité physique et diabète* 1999. Available from: http://www.alfediam.org/alfediam_fr/recommandations/alfediam-sportdiabete.html 1999;1-14.
 132. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:385-91.
 133. Lennon D, Nagle F, Stratman F, Shrago E, Dennis S. Diet and exercise training effects on resting metabolic rate. *Int J Obes* 1985;9:39-47.
 134. Centers for Disease Control and Prevention. The effects of physical activity on health and disease. Physical activity and health. A report of the surgeon general. Atlanta: CDC, US Department of Health and Human Services; 1996. p.85-172.

135. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all cause mortality. A prospective study on healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395-401.
136. Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N Engl J Med* 1994;330:1549-54.
137. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132:612-28.
138. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987;8:253-87.
139. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Golharber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
140. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538-45.
141. Arroll B, Beaglehole R. Does physical activity lower blood pressure? A critical review of the clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1992;45:439-47.
142. Kelley G, McClellan P. Antihypertensive effects of aerobic exercise. A brief meta-analytic review of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1994;7:115-9.
143. Katoh J, Hara Y, Kurusu M, Miyaji J, Narutaki K. Cardiorespiratory function as assessed by exercise testing in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1996;24:209-13.
144. Estacio RO, Wolfel EE, Regensteiner JG, Jeffers B, Havranek EP, Savage S, et al. Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. *Diabetes* 1996;45:79-85.
145. Estacio RO, Regensteiner JG, Wolfel EE, Jeffers B, Dickenson M, Schrier RW. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21:291-5.
146. Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinaz GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1313-9.
147. Poirier P, Catellier C, Tremblay A, Nadeau A. Role of body fat loss in the exercise-induced improvement of the plasma lipid profile in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996;45:1383-7.
148. Raz I, Hauser E, Bursztyn M. Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1994;30:766-70.
149. Mollet E. Exercice physique et diabète: De la physiopathologie à la pratique. *Rev Fr Endocrinol Clin Nutr Metab* 1993;34:423-35.
150. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-36.
151. Gautier JF, Berne C, Grimm JJ, Lobel B, Coliche V, Mollet E. Activité physique et diabète. *Diabetes Metab* 1998;24:281-90.
152. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1999;S49-53.
153. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada. *CMAJ* 1998;159(Suppl 8):S1-31
154. Radice M, Rocca A, Bedon E, Musacchio N, Morabito A, Segalini G. Abnormal response to exercise in middle-aged NIDDM patients with and without autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1996;13:259-65.
155. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010-6.
156. Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardio-vasculaire chez l'adulte. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1997;90:77-91.
157. Clark DO. Physical activity efficacy and effectiveness among older adults and minorities. *Diabetes Care* 1997;20: 1176-82.
158. Leon AS, Connett J. Physical activity and 10.5 year mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Int J Epidemiol* 1991;20:690-7.

159. Usui K, Yamanouchi K, Asai K, Yajima M, Iriyama A, Okabayashi N, et al. The effect of low intensity bicycle exercise on the insulin-induced glucose uptake in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;41:57-61.
160. Kang J, Robertson RJ, Hagberg JM, Kelley DE, Goss FL, DaSilva SG, et al. Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:341-9.
161. Purdon C, Broussan M, Nyreen L, Miles PDG, Halter JB, Vranic M, et al. The roles of insulin and catecholamines in the gluco regulatory response during intense exercise and early recovery in insulin-dependent diabetic and control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:566-73.
162. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, kalberer B, Hauer K, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease. Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:468-77.
163. Kavanagh DJ, Gooley S, Wilson PH. Prediction of adherence and control in diabetes. *J Behav Med* 1993;16:509-22.
164. Hermann LS, Schersten B, Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabet Med* 1994;11:953-60.
165. Peng YS, Juang JH. Effects of insulin therapy on non-insulin-dependent diabetics with secondary oral hypoglycemic agent failure. *Chang Gung Med J* 1998;21:271-6.
166. Lindström T, Eriksson P, Olsson AG, Arnqvist HJ. Long-term improvement of glycemic control by insulin treatment in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1994;17:719-21.
167. Ravnik-Oblak M, Mrevlje F. Insulin versus a combination of insulin and sulfonyleurea in the treatment of NIDDM patients with secondary oral failure. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:27-35.
168. Chow CC, Tsang LWW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18:307-14.
169. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997;20:1353-6.
170. Yki-Järvinen H, Esko N, Eero H, Marja-Riita T. Clinical benefits and mechanisms of a sustained response to intermittent insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary drug failure. *Am J Med* 1988;84:185-92.
171. Grulet H, Gross A, Pasqual C, Durlach V, Leutenegger M. Remission of insulin requirement in late secondary failure to oral hypoglycemic agents (IRD). Results at 24 months and analysis of predictive factors. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13:189-98.
172. Meyer L, Grulet H, Guerci B, Gross A, Durlach V, Leutenegger M. Short-term intensive insulin therapy in insulin-requiring diabetes. Effectiveness and factors predicting success. *Diabetes Metab* 1997;23:75-9.
173. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insuline regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.
174. Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM): Results of the feasibility trial. *Diabetes Care* 1997;18:1113-23.
175. Abraira C, Henderson WG, Colwell JA, Nuttall FQ, Comstock JP, Emanuele NV, et al. Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. VA feasibility study on glycemic control and complications (VA CSDM). *Diabetes Care* 1998;21:574-9.
176. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Diabetes Care* 1998;21:1052-7.
177. Lindström TH, Arnqvist HJ, von Schenck HH. Effect of conventional and intensified insulin therapy on free-insulin profiles and glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:27-34.
178. Taylor R, Foster B, Kyne-Grzebalski D, Vanderpump M. Insulin regimens for the non-insulin dependent: impact on diurnal metabolic state and quality of life. *Diabet Med* 1994;11:551-7.
179. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagner EH, Greenfield S. Starting insulin therapy in

- patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA* 1997;278:1663-9.
180. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys (B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
181. Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1249-55.
182. Trautmann ME. *Diabetes* 1998;47:345A.
183. Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques. Mise à l'insuline du diabétique non insulino-dépendant. *Diabète Métab* 1995;21:291-4.
184. Dierckx RJJ, van de Hoek W, Hoekstra JBL, Erkelens DW. Smoking and diabetes mellitus. *Neth J Med* 1996;48:150-62.
185. Ford ES, Malarcher AM, Herman WH, Aubert RE. Diabetes mellitus and cigarette smoking. Findings from the 1989 National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 1994;17:688-692.
186. Hadden DR, Patterson CC, Atkinson AB, Kennedy L, Bell PM, McCance DR, et al. Macrovascular disease and hyperglycaemia: 10-year survival analysis in Type 2 diabetes mellitus: the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1997;14:663-72.
187. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
188. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:1058-65.
189. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993;83:211-4.
190. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995;310:555-9.
191. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol* 1997;145:103-9.
192. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3619-24.
193. Mehler PS, Jeffers BW, Biggerstaff SL, Schrier RW. Smoking as a risk factor for nephropathy in non-insulin-dependent diabetics. *J Gen Intern Med* 1998;13:842-5.
194. Mühlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med* 1994;11:336-43.
195. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997;48:146-50.
196. Ikeda Y, Suehiro T, Takamatsu K, Yamashita H, Tamura T, Hashimoto K. Effect of smoking on the prevalence of albuminuria in Japanese men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:57-61.
197. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991;14:119-26.
198. Reichard P. Risk factors for progression of microvascular complications in the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS). *Diabetes Res Clin Pract* 1992;16:151-6.
199. Morgado PB, Chen HC, Patel V, Herbert L, Kohner EM. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1994;101:1220-6.
200. Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK, et al. Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 1995;18:694-7.
201. Yudkin JS. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *BMJ* 1993;306:1313-8.
202. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? *Diabetes Care* 1997;20:1266-72.

203. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Arrêt de la consommation du tabac. *Presse Méd* 1998;38:1960-70.
204. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
205. Bauduceau B, Chatellier G, Cordonnier D, Marre M, Mimram A, Monnier L, et al. Hypertension artérielle et diabète. *Diabetes Metab* 1996;22:64-76.
206. World Health Organization. 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
207. Ramsay LE, Williams B, Johnston D, MacGregor GA, Poston L, Potter JF. British hypertension society guidelines for hypertension management 1999. Summary. *BMJ* 1999;319:630-5.
208. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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;351:1755-62.
209. UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. Effects of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
210. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
211. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Lessons from the "United Kingdom Prospective Diabetes Study". *Rev Med Liege* 1998;53:576-8.
212. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. 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;126:761-7.
213. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage P, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
214. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990;300:975-8.
215. Harper R, Ennis CN, Heaney AP, Sheridan B, Gormley M, Atkinson AB. A comparison of the effects of low- and conventional-dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:853-9.
216. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and B-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:8.
217. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A. The patients of sironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
218. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97.
219. Herings RMC, de Boer A, Striker BHC, Leufkens HGM, Porsius A. Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995;345:1195-8.
220. Shorr RI, Ray WA, Dougherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997;278:40-3.
221. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity. Do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258-65.
222. Haim M, Shotan A, Boyko V, Reicher-Reiss H, Benderly M, Goldbourt U, et al. Effect of beta-blocker therapy in patients with coronary artery disease in New York Heart Association classes II and III. *Am J Cardiol* 1998;81:1455-60.
223. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
224. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994;271:275-9.
225. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and

- requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril. REIN follow-up trial. Ramipril efficacy in nephropathy. *Lancet* 1998;352:1252-6.
226. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
227. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
228. Pfeffer MA. ACE inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:118-20.
229. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction. AIRE extension (AIREX) study. *Lancet* 1997;349:1493-7.
230. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
231. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and Micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
232. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
233. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8.
234. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978;298:1-6.
235. Byington RP, Craven TE, Furberg CD, Pahor M. Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events. *Lancet* 1997;350:1075-6.
236. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Srollo G, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603
237. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
238. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
239. Barnett AA. FDA committee rules calcium-channel blockers safe. *Lancet* 1996;347:313.
240. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci LF, Corti MC, Salive ME, Cerhan JR, et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996;348:493-7.
241. Braun S, Boyko V, Behar S, Reicher-Reiss H, Laniado S, Kaplinsky E, et al. Calcium channel blocking agents and risk of cancer in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:804-8.
242. Giordano M, Matsuda M, Sanders L, Canessa ML, DeFronzo RA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes* 1995;44:665-71.
243. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Chang CJ. Postural hypotension and postural dizziness in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Arch Intern Med* 1999;159:1350-6.
244. Rachmani R, Levi Z, Slavachevsky I, Half-Onn E, Ravid M. Effect of an alpha-adrenergic blocker, and ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and on renal function in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. *Nephron* 1998;80:175-82.
245. Giordano M, Sanders LR, Castellino P, Canessa ML, DeFronzo RA. Effect of alpha-adrenergic blockers, ACE inhibitors, and calcium channel antagonists on renal function in hypertensive non-

- insulin-dependent diabetic patients. *Nephron* 1996;72:447-53.
246. Eriksson JW, Jansson P-A, Foley K, Lithell H. Insulin sensitivity following treatment with the alpha 1-blocker bunazosin retard and the beta 1-blocker atenolol in hypertensive non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Hypertens* 1996;14:1469-75.
247. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents in placebo. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
248. Alderman MH. The great salt war. *Am J Hypertens* 1997;10:584-5.
249. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMI, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1590-7.
250. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65:643S-51.
251. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91.
252. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Civinelli J, Fishman J, McKeever P, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989;262:1801-7.
253. Cimminiello C, Milani M. Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: is aspirin effective in preventing vascular events? *Diabetologia* 1996;39:1402-4.
254. Guillausseau P-J, Dupuy E. Antithrombotiques et diabète. Bénéfices et précautions d'emploi. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1996;89:1557-61.
255. Larme AC, Meyer JS, Pugh JA. Use of qualitative methods to evaluate diabetes education programs. *Diabetes Educ* 1998;24:499-508.
256. Kavanagh DJ, Gooley S, Wilson PH. Prediction of adherence and control in diabetes. *J Behav Med* 1993;16:509-22.
257. Tillotson LM, Smith MS. Locus of control, social support, and adherence to the diabetes regimen. *Diabetes Educ* 1996;22:133-9.
258. Garay-Sevilla ME, Malacara JMH, Gonzalez-Parada F, Jordan-Gines L. The belief in conventional medicine and adherence to treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 1998;12:239-45.
259. Nicolucci A, Cavaliere D, Scorpiglione N, Carinci F, Capani F, Tognoni G, et al. A comprehensive assessment of the avoidability of long-term complications of diabetes. A case-control study. *Diabetes Care* 1996;19:927-33.
260. Ellison GC, Rayman KM. Exemplars' experience of self-managing type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 1998;24:325-30.
261. Hunt LM, Pugh J, Valenzuela M. How patients adapt diabetes self-care recommendations in everyday life. *J Fam Pract* 1998;46:207-15.
262. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995;274:700-5.
263. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J* 1997;157:408-16.
264. Boyer BA, Lerman C, Shipley TE, McBrearty J, Quint A, Goren E. Discordance between physician and patient perceptions in the treatment of diabetes mellitus: a pilot study of the relationship to adherence and glycemic control. *Diabetes Educ* 1996;22:493-9.
265. Drass J, Kell S, Osborn M, Bausell B, Corcoran J, Moskowitz A, et al. Diabetes care for medicare beneficiaries. *Diabetes Care* 1998;21:1282-7.
266. Van Dulmen AM, Verhaak PFM, Bilo HJG. Shifts in doctor-patient communication during a series of outpatient consultations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 1997;30:227-37.
267. Kronsbein P, Jörgens V, Mühlhauser I, Scholz V, Venhaus A, Berger M. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988;2:1407-11.
268. Gruesser M, Hartmann P, Schlottmann N, Joergens V. Structured treatment and teaching programme for type 2 diabetic patients on conventional insulin treatment: evaluation of reimbursement policy. *Patient Educ Couns* 1996;29:123-30.
269. Gruesser M, Bott U, Ellerman P. Evaluation of a structured and teaching program for non-insulin

- treated type II diabetic out patients in Germany after a nation wide introduction of reimbursement policy for physicians. *Diabetes Care* 1993;16:1268-75.
270. Joergens V, Gruesser M. Three years' experience after national introduction of teaching programs for type II diabetic patients in Germany: how to train general practitioners. *Patient Educ Couns* 1995;26:195-202.
271. Redhead J, Hussain A, Gedling P, McCulloch AJ. The effectiveness of a primary-care-based diabetes education service. *Diabet Med* 1993;10:672-5.
272. Litzelman D, Stemends C, Langenfeld C, Hays L, Welch M, Bild D. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:36-41.
273. Agewall S, Wikstrand J, Samuelsson O, Persson B, Andersson OK, Fagerberg B. The efficacy of multiple risk factor intervention in treated hypertensive men during long-term follow up. Risk Factor Intervention Study Group. *J Intern Med* 1994;236:651-9
274. Domenech MI, Assad D, Mazzei ME, Kronsbein P, Gagliardino JJ. Evaluation of the effectiveness of an ambulatory teaching/treatment programme for non-insulin dependent (type 2) diabetic patients. *Acta Diabetol* 1995;32:143-147
275. Pieber TR, Holler A, Siebenhofer A, Brunner GA, Semlitsch B, Schattenberg S, et al. Evaluation of a structured teaching and treatment programme for type 2 diabetes in general practice in a rural area of Austria. *Diabet Med* 1995;12:349-54.
276. Weinberger M, Kirkman MS, Samsa GP, Shortliffe EA, Landsman PB, Cowper PA, et al. A nurse-coordinated intervention for primary care patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: impact on glycemic control and health-related quality of life. *J Gen Intern Med* 1995;10:59-66.
277. Griffin S. Diabetes care in general practice. Meta-analysis of randomised control trials. *BMJ* 1998;317:390-6
278. de Sonnaville JJ, Bouma M, Colly LP, Deville W, Wijkel D, Heine RJ. Sustained good glycaemic control in NIDDM patients by implementation of structured care in general practice: 2-year follow-up study. *Diabetologia* 1997;40:1334-40.
279. Gaede P, Vedel P, Parving H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. The steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
280. Griffin S. Diabetes care in general practice. Meta-analysis of randomised control trials. *BMJ* 1998;317:390-6
281. Cusi I, DeFronzo RA. Metformin. A review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998;6:89-131.
282. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes. Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103:491-7.
283. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1999;22:33-7.
284. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:854-65.
285. Turner R, Cull C, Frighi V, Holman R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005-12.
286. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
287. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28. A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:87-92.
288. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;928-35.
289. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latore P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1659-63.
290. Stang M, Wysowski D, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22:925-7.
291. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
292. Lalau JD, Race JM. L'acidose lactique chez le patient diabétique traité par biguanide. *Médecine Thérapeutique* 1998;4:501-9.

293. Peters AL, Henry R, Edelman SV, Goldstein BJ. Keep metformin guidelines intact. *Diabetes Care* 1999;22:532-3.
294. Lebovitz HE. Alpha-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998;6:132-45.
295. Chan JCN, Chan KWA, Ho LLT, Fuh MMC, Horn LC, Sheaves R, et al. An Asian multicenter clinical trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. *Diabetes Care* 1998; 21:1058-61.
296. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomised double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improves glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22:960-4.
297. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483-90.
298. Willms B. Comparison of acarbose and metformin in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with diet and sulfonylureas. *Diabetes* 1998;47:A82.
299. Segal P, Feig PU, Schernthaner G, Ratzmann KP, Rybka J, Pentzinna D, et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997;20:687-91.
300. Pagano G, Marena S, Corgiat-Mansin L, Cravero F, Giorda C, Bozza M, et al. Comparison of miglitol and glibenclamide in diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabete Metab* 1995;21:162-7.
301. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamide and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:443-51.
302. Kelley D, Magner J, Kroll A, Taylor T. Efficacy and safety of acarbose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with insulin therapy. *Diabetes* 1998;47:A89.
303. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. A double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:928-32.
304. Rosenstock J, Magner J, Krol A, Taylor T. Efficacy and safety of acarbose and metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes* 1998;47:A351.
305. May C. Efficacy and tolerability of stepwise increasing dosage of acarbose in patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) treated with sulfonylureas. *Diabetes Stoffwechsel* 1995;4:3-7.
306. Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, Santiago JV, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrate inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:20-9.
307. Halimi S, Le Berre MA, Grangé V. Acarbose combined with metformin improves the glycemic control in NIDDM patients with overweight. *Diabetologia* 1998;41 (Suppl 1):923.
308. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2056-61.
309. Wolever TMS, Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, et al. Small weight loss on long-term acarbose therapy with no change in dietary pattern or nutrient intake of individuals with non-insulin-dependent diabetes. *Int J Obes* 1997;21:756-63.
310. Larger E. Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux. *Médecine Thérapeutique* 1998;Hors Série:97-102.
311. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:511-22.
312. Müller G, Hartz D, Pünter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994;1191:267-77.
313. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly. A randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther* 1993;15:1031-40.
314. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:1194-9.
315. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal

- therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:597-606.
316. Tsumura KI. Clinical evaluation of glimepiride (HOE490) in NIDDM, including a double blind comparative study versus gliclazide. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28 Suppl:S147-9.
317. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schüler E, Rosskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl). A double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-25.
318. Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. *Horm Metab Res* 1996;28:426-9.
319. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998;38:636-41.
320. Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996;19:849-56.
321. Cathelineau G, de Champvallins M, Bouallouche A, Lesobre B. Management of newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus in the primary care setting: effects of 2 years of gliclazide treatment. The Diadem Study. *Metabolism* 1997;46:31-4.
322. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998;55:563-84.
323. Harrower ADB, Wong C. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. *Diabetes Res* 1990;13:19-21.
324. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26. Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *Diabet Med* 1998;15:297-303.
325. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1822-6.
326. Wolffenbuttel BHR, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:463-7.
327. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1897-903.
328. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-24.
329. Tronier B, Marbury TC, Damabe P, Winfield K. A new oral hypoglycaemic agent repaglinide minimises risk of hypoglycaemia in well controlled NIDDM patients. *Diabetologia* 1995;38:A195.
330. Kreider M, Gerich J, Wittlin S. Bedtime insulin in non-insulin dependent diabetes mellitus: rationale, safety, efficacy and recommendations. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp* 1997;10:82-93.
331. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
332. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study). Effects on mortality at 1 year. *JACC* 1995;26:57-65.
333. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.
334. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffrè PA. Ischemic preconditioning in humans. models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999;559-63.
335. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin- dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4037-43.
336. Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long-term, randomised, comparative study of insulin

- or sulphonylurea treatment. *Diabetologia* 1996;39:1629-33.
337. Peters AL, Davison MB. Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991;115:45-53.
338. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg S. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? *Diabetes Care* 1992;15:953-9.
339. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;156:259-64.
340. Giugliano T, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:107-12.
341. Robinson A, Burke J, Robinson S, Johnston D, Elkeles R. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998;256:701-5.
342. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:182-8.
343. Bergenstal R. *Diabetes* 1998;47:328
344. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. The effects of metformin in poorly controlled insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1998;47:345.
345. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426-33
346. Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;406-12.
347. The Diabetes Control and Complications Trial research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
348. Roysarkar TK, Gupta A, Dash RJ, Dogra MR. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1993;115:569-74.
349. Henricsson M, Janzon L, Groop L. Progression of retinopathy after change of treatment from oral antihyperglycemic agents to insulin in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1571-6.
350. Stratton IM, Matthews DR. Effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:709-10.
351. Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. *Diabetes Metab* 1998;24:442-7.
352. Genev NM, Lau IT, Willey KA, Molyneaux LM, Xu ZR, Zilkens RR, et al. Does insulin therapy have a hypertensive effect in type 2 diabetes? *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:39-41.
353. Mason BJ, Matsuyama JR, Jue SG. Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control. *Diabetes Educ* 1995;21:52-7.
354. de Sonnaville JJJ, Snoek FJ, Colly LP, Deville W, Wijkkel D, Heine RJ. Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:919-24.
355. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance. *Diabetes Care* 1997;20:292-8.
356. Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 1997;20:7-11.
357. Kadiri A, Chraïbi A, Marouan F, Ababou MR, El Guermai N, Wadjinny A. Comparison of NovoPen 3 and syringes/vials in the acceptance of insulin therapy in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;41:15-23.
358. Heatherton T, Kozlowski L, Frecker R, Fägerstrom K. The Fägerström test for nicotine dependence. A revision of the Fägerström tolerance questionnaire.

