



**SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE
DE TYPE 2 A L'EXCLUSION
DU SUIVI DES COMPLICATIONS**

JANVIER 1999

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 tomodensitométriques 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

*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 Janvier 1999 ; 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

© 1999, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. : 2-910653-47-1

Prix : 150 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 le clinicien d'assimiler toutes les informations découlant de la littérature scientifique, d'en faire la synthèse 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. À ce titre, elle contribue à mieux faire comprendre les mécanismes qui relient évaluation, amélioration de la qualité des soins et régularisation du système de santé.

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 praticiens 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 son document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1997 ».

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 acteur 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 du Secrétariat d'État à la Santé, du ministère de l'Emploi et de la Solidarité et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

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 – 1997 » publié par l'ANDEM.

L'ensemble du travail a été coordonné par Madame le Docteur Sabine LAVERSIN sous la responsabilité de Monsieur le Professeur Alain DUROCHER.

La recherche documentaire a été effectuée par Madame Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Mademoiselle Sylvie LASCOLS sous la direction de Madame Hélène CORDIER, Responsable du Service Documentation de l'ANAES.

Le secrétariat a été réalisé par Mademoiselle Djamila SARRAZIN.

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

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Bernard CHARBONNEL, endocrinologue, président, Nantes
D^f Isabelle APTEL, médecin de santé publique, chargée de projet, Toulouse
P^f Philippe AMOUYEL, épidémiologiste, Lille
P^f Jean-Raymond ATTALI, endocrinologue, Bondy
D^f Sylvie AULANIER, généraliste, Le Havre
D^f Norbert BALARAC, endocrinologue, Saint-Laurent-du-Var
D^f Jean-Victor BUKOWSKI, gériatre, Roubaix
D^f Beryl CATHELINÉAU, ophtalmologiste, Paris
D^f Thomas DE BROUCKER, neurologue, Saint-Denis
D^f Catherine DENIS, Agence du médicament, Saint-Denis
D^f Janine MAUSSET, endocrinologue, Limoges
D^f Jean-Jacques ORMIÈRES, généraliste, Saint-Orens-de-Gameville
P^f Philippe PASSA, endocrinologue, Paris
M^f Alain PAULHAN, biologiste, Grenoble
D^f Françoise POUSSET, cardiologue, Paris
P^f Claire POUTEIL-NOBLE, néphrologue, Pierre-Bénite
D^f Sabine LAVERSIN, représentant ANAES, Paris

GROUPE DE LECTURE

D^f Pierre ANOUCHIAN, généraliste, Pont-de-Cheruy
D^f Jean-Pierre AQUINO, gériatre / interniste, Versailles
D^f Jean-Pierre AUBERT, généraliste, Paris
D^f Henri BAUFINE-DUCROCQ, biologiste, Corbeil-Essonnes
D^f Marie-Hélène BERNARD, endocrinologue, Lyon
D^f Agnès BONNET, ophtalmologiste, Antibes
D^f Éric CHABASSOL, neurologue, Paris
D^f Anne CIRIONI, biologiste, Nogent-le-Rotrou

D^f Claude COLAS, endocrinologue, Paris
P^f Daniel CORDONNIER, néphrologue, Grenoble
P^f Gabriel COSCAS, ophtalmologiste, Créteil
D^f Denis CUVELIER, néphrologue / interniste, Rouvroy
D^f François DANY, cardiologue, Limoges
D^f Gérard DERRIEN, endocrinologue, Arras
D^f Bertrand DESROUSSEAUX, biologiste, Saint-Martin-D'hères
D^f Jean-Marc DUEYMES, néphrologue, Brest
D^f Jean-Pierre DUPASQUIER, généraliste, Lyon
D^f Luc DUSSART, généraliste, La Longueville
D^f Catherine GERNEZ-LESTRADET, endocrinologue, Dole
D^f Michel GERSON, endocrinologue, Le Havre
P^f André GRIMALDI, endocrinologue, Paris
D^f Marthe GROS, généraliste, Monteux
P^f Claude GUEROT, cardiologue, Paris
D^f Claudine GUYOT-ARGENTON, ophtalmologiste, Paris
P^f Serge HALIMI, endocrinologue, Grenoble
D^f Olivier KOURILSKY, néphrologue, Évry
D^f Dominique LANÉELLE, biologiste, Niort
D^f Jean LAUDET, gériatre, Paris
D^f Stéphane LELONG, généraliste, Auzeville-Tolosane
D^f Michel MALINSKY, endocrinologue, Thionville
D^f Christian MEFFRE, généraliste, Carpentras
P^f Philippe MOULIN, endocrinologue, Lyon
D^f Émile OLAYA, généraliste, Annonay
D^f Pierre RAZONGLES, généraliste, Toulouse
D^f Olivier RENARD, ophtalmologiste, Argentan
P^f Gérard SAID, neurologue, Le Kremlin-Bicêtre
P^f Philippe VAGUE, endocrinologue, Marseille

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'ANAES

D^r Joël COGNEAU, conseil scientifique ANAES, Chambray-Lès-Tours

M^{me} Michèle GARABEDIAN, conseil scientifique ANAES, Paris

SOMMAIRE

MÉTHODE GÉNÉRALE	12
STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	14
TEXTE DES RECOMMANDATIONS	27
ARGUMENTAIRE	29
I. QUI EST DIABETIQUE DE TYPE 2 ?	33
I.1. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES DIABETES SUCRES.....	33
I.2. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DIABETE SUCRE	35
II. QUELS SONT LES OBJECTIFS GENERAUX DU SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 ? IMPORTANCE DE L'EDUCATION DU PATIENT	37
III. QUELS SONT LES OBJECTIFS GLYCEMIQUES A PROPOSER ET QUEL EST LE SUIVI A RECOMMANDER POUR ATTEINDRE CES OBJECTIFS ?	40
III.1. ARGUMENTS POUR APPLIQUER AU DIABETE DE TYPE 2 LES LEÇONS DU DCCT (BON CONTROLE GLYCEMIQUE) VIS-A-VIS DU RISQUE DE COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES	43
III.2. INCERTITUDES CONCERNANT L'EFFICACITE D'UN BON CONTROLE GLYCEMIQUE DU DIABETE DE TYPE 2 VIS-A-VIS DU RISQUE DES COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES	45
III.3. RISQUES D'UN CONTROLE GLYCEMIQUE STRICT	49
III.4. OBJECTIFS ET SUIVI DU CONTROLE GLYCEMIQUE DU DIABETE DE TYPE 2 NON COMPLIQUE	49
III.4.1. <i>Hémoglobines glyquées</i>	50
III.4.2. <i>Mesure de la glycémie</i>	55
III.4.3. <i>Autres méthodes d'évaluation du contrôle glycémique</i>	60
IV. QUELS SONT LES OBJECTIFS A PROPOSER VIS-A-VIS DES AUTRES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ET QUEL EST LE SUIVI A RECOMMANDER POUR ATTEINDRE CES OBJECTIFS ?	61
IV.1. ARRET DU TABAGISME	67
IV.2. DEPISTAGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	67
IV.3. DEPISTAGE DES ANOMALIES LIPIDIQUES	72
IV.3.1. <i>POURQUOI MESURER ?</i>	72
IV.3.2. <i>QUEL BILAN LIPIDIQUE EFFECTUER ET A QUEL RYTHME ?</i>	75
IV.3.3. <i>DEFINITION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE JUSTIFIANT UNE INTERVENTION THERAPEUTIQUE CHEZ LE</i> <i>DIABETIQUE DE TYPE 2</i>	76
V. QUEL EST LE SUIVI A RECOMMANDER POUR DEPISTER LES COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2 ET EN PREVENIR LA SURVENUE ?	79
V.1. COMPLICATIONS OCULAIRES	79

V.1.1.	<i>Pourquoi et quand dépister les complications oculaires du diabète ?</i>	79
V.1.2.	<i>Comment prévenir les complications oculaires du diabète ?</i>	81
V.1.3.	<i>Examens à pratiquer pour le dépistage précoce de la rétinopathie diabétique.</i>	82
V.2.	DEPISTAGE ET PREVENTION DES COMPLICATIONS RENALES	84
V.2.1.	<i>ATTEINTE RENALE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2 : LES PRINCIPALES DONNEES DE LA LITTERATURE</i>	85
V.2.2.	<i>QUELS EXAMENS PRATIQUER POUR DEPISTER UNE ATTEINTE RENALE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2 ?</i>	90
V.3.	DEPISTAGE ET PREVENTION DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE PERIPHERIQUE	94
V.3.1.	<i>CARACTERISTIQUES ESSENTIELLES DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE</i>	95
V.3.2.	<i>ÉPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE</i>	95
V.3.3.	<i>MOYENS D'ÉVALUATION</i>	97
V.4.	PREVENTION DE LA PLAIE DU PIED	98
V.4.1.	<i>ÉPIDEMIOLOGIE</i>	99
V.4.2.	<i>DEPISTAGE DES PATIENTS A RISQUE ET MESURES DE PREVENTION</i>	100
V.5.	DEPISTAGE DE LA NEUROPATHIE AUTONOME	104
V.6.	DEPISTAGE DES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES	107
V.7.	AUTRES COMPLICATIONS	110
VI.	Y A-T-IL DES PARTICULARITES DU SUIVI DU DIABETIQUE AGE ?	110
VII.	QUEL EST LE RYTHME DES CONSULTATIONS A RECOMMANDER POUR LE SUIVI DU DIABETIQUE DE TYPE 2 NON COMPLIQUE ?	112
	PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES	116
	ANNEXE 1 PATIENTS ET METHODES DE L'ETUDE UKPDS	118
	ANNEXE 2 L'EQUATION DE FRAMINGHAM	121
	ANNEXE 3	122
	ANNEXE 4	124
	BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE	125
	BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE	137

METHODE GENERALE

Ces recommandations et références médicales ont été élaborées par un groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et de l'avis des professionnels. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Les sociétés scientifiques ont été consultées pour connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et pour proposer des personnes susceptibles de participer aux groupes.

Pour chaque thème, l'ANAES a constitué un groupe de travail regroupant dix à quinze personnes de diverses compétences. La parité du mode d'exercice (spécialistes et non-spécialistes en CHU ou CHG, spécialistes ou généralistes libéraux) et la répartition géographique ont été prises en compte. Ces groupes de travail comprenaient un président (qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres) et un chargé de projet (qui a collaboré directement avec le président, et a rédigé le document final afin de le proposer et de le discuter avec le groupe de travail). Un représentant de l'ANAES a assisté chaque groupe, s'est assuré de la cohérence de la méthode de travail et a exercé une fonction de conseil auprès du chargé de projet.

Une recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données : MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR, COCHRANE et PASCAL. Elle a identifié d'une part les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus (sur dix ans en toutes langues) et d'autre part les revues de synthèse : méta-analyses, analyses de décision (sur cinq ans en langue française ou anglaise). Elle a été généralement complétée par une recherche d'essais cliniques en langue française ou anglaise, sur un ou plusieurs aspects du thème demandé. Si nécessaire, d'autres banques de données ont pu être interrogées. La littérature grise (c'est-à-dire les productions non indexées 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 tout autre moyen).

Cette bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. D'une part, les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont pu transmettre leurs

articles. D'autre part, les sommaires de revues générales et de revues du thème concerné ont été dépouillés pendant la période de novembre 1997 à avril 1998. De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le sujet ont été consultés.

Des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique de ces documents ont été utilisées. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été fondées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel. Des propositions d'actions futures ont été formulées.

Le groupe de lecture, composé de personnalités compétentes exerçant dans différents secteurs d'activités, comprenait vingt-cinq à quarante personnes externes au groupe de travail. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont donné un avis. Ces experts ont apprécié la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte de recommandations et références. Les remarques du groupe de lecture ont été transmises au groupe de travail. Ce groupe de travail a pu modifier son texte et a validé le document final. Le texte produit par le groupe de travail a été présenté avec une bibliographie dite « sélective » constituée des articles cités dans le texte pour argumenter les énoncés. Tous les autres articles consultés ont été regroupés dans une bibliographie dite « complémentaire ».

L'ensemble des textes de recommandations et références a ensuite été soumis à l'avis du conseil scientifique de l'ANAES.

STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée :

La recherche documentaire a été réalisée sur la période 1987 à fin avril 1998.

La recherche documentaire a porté sur la recherche de recommandations pour la pratique clinique, de conférences de consensus, d'article de décision médicale et de revues de la littérature et méta-analyses, à partir des mots clés suivants :

Non insulin dependent diabetes mellitus ou
Diabetes mellitus, non-insulin-dependent.

Des recherches complémentaires portant sur la période 1993-1998 ont été effectuées sur :

➔ Les complications

les mots clés initiaux ont été associés à :

Diabetic angiopathies ou
Diabetic angiopathy ou
Diabetic microangiopathies ou
Diabetic microangiopathy ou
Cardiovascular disease, ou
Diabetic retinopathy ou
Diabetic retinopathies ou
Diabetic nephropathies ou
Diabetic neuropathies ou
Coronary disease ?

➔ Les examens dans le suivi du patient diabétique

les mots clés initiaux ont été associés à :

Blood glucose self-monitoring ou
Blood glucose monitoring ou
Blood glucose ou
Glucose blood level ou

Hemoglobin A, glycosylated ou
Glycosylated hemoglobin ou
Lipoproteins, HDL cholesterol ou
High density lipoprotein cholesterol ou
Lipoprotein, LDL cholesterol ou
Low density lipoprotein cholesterol ou
Cholesterol blood level ou
Lipoprotein A ou
Fundus oculi ou
Ophthalmoscopy ou
Fluorescence angiography ou
Fluorescein angiography ou
Microalbuminuria ou
Proteinuria ou
Creatinine ou
Creatinine blood level ou
Electromyography ou
Neural conduction ou
Nerve conduction ou
Thallium radioisotopes ou
Thallium 201 ou
Scintigraphy ou
Scintiscanning ou
Ultrasonography, doppler ou
Echography, ou
Electrocardiography.

➔ L'insuffisance rénale chez le patient diabétique de type 2

les mots clés initiaux ont été associés à :

Kidney failure ou

Renal failure

associés à :

Microalbuminuria ou

Albuminuria.

➔ La sténose de l'artère rénale chez le patient diabétique (type 1 et 2)

le mot clé :

Diabetes mellitus

a été associé à :

Renal artery obstruction ou

Kidney artery stenosis.

➔ L'ischémie myocardique silencieuse et ECG d'effort

les mots clés :

Myocardial ischemia ou

Heart muscle ischemia

ont été associés à :

Electrocardiography ou

Electrocardiogram

associés à :

Exercise test.

➔ Le glaucome et la cataracte chez le patient diabétique de type 2

les mots clés initiaux ont été associés à :

Glaucoma ou

Cataract.

➔ L'exercice et le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2

les mots clés initiaux ont été associés à :

Diet ou

Exercise.

Une recherche de la littérature française a été réalisée spécifiquement sur la banque de données PASCAL depuis 1992.

1 134 références ont été obtenues sur MEDLINE, 430 sur EMBASE, 29 sur HealthSTAR ET 142 sur PASCAL.

Recherche manuelle :

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de début octobre 1997 à fin avril 1998.

Revue 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 de Médecine Interne ;
Revue du Praticien MG.

Revue spécialisées :

Diabetes Care ;
Diabetologia ;
Diabetes ;
Diabète et Métabolisme.

419 articles ont été sélectionnés dont 131 références utilisées pour l'élaboration des recommandations.

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

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/m^2), 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 majeure 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 (grade A) ;**
- **un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour prévenir la survenue des complications cardio-vasculaires (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	≥ 1,90 (4,9)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant un autre facteur de risque	≥ 1,60 (4,1)
Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant au moins deux autres facteurs de risque	≥ 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) ≤ 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

Lors de la première visite d'un patient diabétique :

- 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

ARGUMENTAIRE

PREAMBULE

Le thème s'intitule « Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications ». Les domaines suivants n'ont pas été abordés : 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.

Le groupe de travail a répondu à sept questions :

- Qui est diabétique de type 2 ?
- Quels sont les objectifs généraux du suivi du patient diabétique de type 2 ? Importance de l'éducation du patient.
- Quels sont les objectifs glycémiques à proposer et quel est le suivi à recommander pour atteindre ces objectifs ?
- Quels sont les objectifs à proposer vis-à-vis des autres facteurs de risque vasculaire et quel est le suivi à recommander pour atteindre ces objectifs ?
- Quel est le suivi à recommander pour dépister les complications du diabète de type 2 et en prévenir la survenue ?
- Y a-t-il des particularités du suivi du patient diabétique âgé ?
- Quel est le rythme des consultations à recommander pour le suivi du diabétique de type 2 non compliqué ?

Pour répondre à ces sept questions ce travail s'est appuyé sur les principales études d'épidémiologie descriptive concernant le diabète de type 2 et ses complications, sur les principales études d'évaluation des méthodes de diagnostic, et sur les trois recommandations les plus récentes (1-3). Sauf exception, que nous détaillerons dans les chapitres ad hoc, il n'y a pas d'essais randomisés concernant le suivi global du diabète de type 2, ni d'analyse de décision concernant soit le suivi global, soit le suivi de chacune des complications. *L'United*

Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (4) représente une étude randomisée comparant bon et moins bon contrôle glycémique, bon et moins bon contrôle d'une hypertension artérielle par différentes médications. Sans constituer un essai global de suivi, l'UKPDS constitue une référence clé pour les présentes recommandations.

En l'absence de preuve scientifique sur le rythme optimal des examens à effectuer, la plupart des recommandations concernant la périodicité des visites médicales et/ou des examens sont fondées sur un accord professionnel.

L'argumentaire et les recommandations ont été établis selon la méthodologie proposée par l'ANAES. Chaque article a été analysé selon les principes d'analyse de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANAES (*tableau 1*).

Tableau 1. Force des recommandations.

Évidence scientifique	Grade	Signification
Études de fort niveau de preuve. (par exemple : essais comparatifs randomisés de forte puissance sans biais majeur, méta-analyse, analyse de décision,...)	A	Preuve scientifique établie
Études de niveau de preuve intermédiaire. (par exemple, essais comparatifs randomisés de faible puissance et/ou comportant des biais,...)	B	Présomption scientifique
Études de faible niveau de preuve. (par exemple, essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle historique, séries de cas,...)	C	Arguments scientifiques faibles

En l'absence de preuve scientifique, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

INTRODUCTION : PREVALENCE DU DIABETE DE TYPE 2. FREQUENCE ET GRAVITE DES COMPLICATIONS. LIMITES DU CONCEPT DU SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 A L'EXCLUSION DES COMPLICATIONS

Le diabète sucré constitue un problème de santé publique du fait de sa prévalence, et en raison de la fréquence et de la gravité de ses complications.

Le nombre de personnes diabétiques est estimé en France métropolitaine à 1,2-1,5 million (2 à 2,5 % de la population) (*tableau 2*), dont 90 % ont un diabète de type 2 (5).

Tableau 2. Prévalence globale du diabète en France métropolitaine d'après Delcourt, 1996 (5).

Référence	Années	Méthodes de recueil	Prévalence (%)
Colvez, 1983 (6)	1974 - 75	Échantillon de 1 188 médecins libéraux	1,8*
Papoz, 1993 (7)	1989	Données de vente des antidiabétiques du ministère de la Santé	1,9
Blazy, 1993 (8)	1992	Échantillon SOFRES de 20 000 sujets	1,9
Sermet, 1994 (9)	1991	Échantillon de 7 701 ménages (20 417 sujets)	2,5 [†]
Mesbah, 1995 (10)	1988	Échantillon de 2 283 médecins généralistes	2,1

* taux brut 2,2 %, soit 1,8 % après ajustement sur la fréquence des consultations ; [†] morbidité ressentie.

L'estimation de la fréquence des cas non dépistés est plus délicate. Deux actions de dépistage ont permis d'estimer à un taux de l'ordre de 0,4 %, tous âges confondus, la part du diabète non diagnostiqué dans la population générale soit environ 250 000 personnes (5). La simplification proposée des critères de diagnostic du diabète sucré devrait permettre l'amélioration du dépistage et donc augmenter le nombre des cas reconnus. La projection de ces données à l'an 2000 permet d'estimer qu'il y aura une augmentation du nombre de diabétiques de type 2 d'au moins 10 % en raison de deux phénomènes : l'allongement de la longévité et l'arrivée dans les tranches d'âge à risque de diabète de la génération du « baby boom » née entre 1945 et 1950 (5).

La gravité du diabète de type 2 est liée à la fréquence et à la gravité des complications qui lui sont associées. Dans l'étude de cohorte de l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (4), 3 867 patients ayant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué ont été inclus dans un essai thérapeutique dont le protocole est détaillé en *annexe 1*.

Après un suivi médian de 10 ans, 11 % des patients étaient décédés d'une complication en rapport avec le diabète et 36 % des patients avaient eu une complication liée au diabète (*tableau 3*). Cinquante-neuf pour cent des décès étaient liés au diabète.

Tableau 3. Pourcentage des 3 867 patients de la cohorte UKPDS ayant une complication liée au diabète. Suivi médian de 10 ans (4).

	Complications liées au diabète	Fatale (%)	Fatale ou non fatale (%)
Macrovasculaire :			
	Infarctus du myocarde	7,7	15,4
	Accident vasculaire cérébral	1,5	5,6
	Mort subite	1,1	-
	Cardiopathie ischémique	-	6,4
	Insuffisance cardiaque	-	3,0
Microvasculaire :			
	Rénale	0,3	0,9
	Ophthalmique :		
	Cécité monoculaire	-	3,0
	Photocoagulation rétinienne	-	8,4
	Hémorragie du vitré	-	0,7
	Amputation	-	1,2
	Pourcentage de patients avec une complication microvasculaire	0,3	8,9

Dans la même cohorte de l'UKPDS (11), plus d'un tiers des 3 867 patients présentaient déjà, au moment du diagnostic, au moins une complication liée au diabète (*tableau 4*).

Tableau 4. Prévalence des lésions tissulaires au moment du diagnostic du diabète, à un âge moyen de 59 ans (11).

Complications liées au diabète	Prévalence (%)
Rétinopathie (> 1 micro-anévrisme)	21
ECG anormal	18
Infarctus du myocarde	2
Angine de poitrine	3
Claudication intermittente	3
Accident vasculaire cérébral définitif ou transitoire	1
Abolition des poulx aux membres inférieurs (2 ou plus) et/ou pieds ischémiques	14
Abolition des réflexes et/ou diminution de la sensibilité vibratoire	7

Il apparaît clairement que le diagnostic est souvent tardif et que la maladie évolue généralement depuis de nombreuses années lorsqu'elle est dépistée.

En pratique clinique, la thématique « suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications », à laquelle est limité ce travail de recommandations et références, apparaît souvent artificielle dans la mesure où de très nombreux diabétiques ont une ou plusieurs complications dont il faut à l'évidence assurer le suivi. Comme l'indiquent les données de l'UKPDS (11) (*tableau 4*), un patient peut avoir une complication par exemple rétinienne et pas de complication cliniquement décelable dans les autres systèmes, ou toute autre association de

complications parmi les nombreuses possibles. Cette constatation clinique est très fréquente, ce travail n'a pas été limité aux seuls patients diabétiques n'ayant aucune complication. La découverte d'une complication au moment du diagnostic ou lors du suivi doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique qui n'a pas été abordée dans ce travail.

La découverte d'une complication ne modifie pas réellement les règles du suivi vis-à-vis du dépistage et de la prévention des autres complications telles qu'elles ont été analysées dans ce travail. Néanmoins, la découverte d'une complication rend ces recommandations générales de suivi plus impératives encore, dans la mesure où la présence d'une complication chez un patient majeure chez ce patient les risques de survenue des autres complications (12).

I. QUI EST DIABETIQUE DE TYPE 2 ?

La définition et les critères diagnostiques du diabète proposés par le rapport du comité international d'experts mandaté par l'*American Diabetes Association* ont été adoptés par le groupe de travail (13). Ce comité d'experts a réalisé une revue de la littérature de 1979 à 1995 et a proposé une nouvelle classification ainsi que de nouveaux critères diagnostiques des diabètes sucrés.

I.1. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES DIABETES SUCRES

Elle est donnée dans le *tableau 5*.

Tableau 5. Classification étiologique des diabètes sucrés (13).

I. Diabète de type 1 (destruction des cellules β , conduisant habituellement à une carence en insuline absolue)

A. Lié à une pathologie du système immunitaire

B. Idiopathique

II. Diabète de type 2 (spectre variable, d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline)

III. Autres types de diabète spécifiques

A. Défauts génétiques de la fonction des cellules β
chromosome 12, HNF-1 α (anciennement MODY 3)
chromosome 7, glucokinase (anciennement MODY 2)
chromosome 20, HNF-4 α (anciennement MODY 1)
mutation de l'ADN mitochondrial
autres

B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline
insulinorésistance de type A
léprechaunisme
syndrome de Rabson-Mendenhall
diabète lipodystrophique
autres

C. Diabètes pancréatiques
pancréatites
traumatisme / pancréatectomie
cancer du pancréas
mucoviscidose
hémochromatose
pancréatite fibrocalculeuse
autres

D. Endocrinopathies
acromégalie
syndrome de Cushing
glucagonome
phéochromocytome
hyperthyroïdie
somatostatine
hyperaldostéronisme primaire
autres

E. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques
vacor
pentamidine
acide nicotinique
glucocorticoïdes
hormones thyroïdiennes
diazoxide
agonistes β -adrénergiques
diurétiques thiazidiques
diphénylhydantoïne
interféron- α
autres

F. Infections
rubéole congénitale
cytomégalovirus
autres

G. Formes rares de diabètes liées à une pathologie du système immunitaire
Stiff-man syndrome (« syndrome de l'homme raide »)
anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline
autres

H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète
syndrome de Down (trisomie du chromosome 21)
syndrome de Klinefelter
syndrome de Turner
syndrome de Wolfram
ataxie de Friedreich
chorée de Huntington
syndrome de Laurence-Moon-Biedl
dystrophie myotonique (Steinert)
porphyries
syndrome de Prader-Willi-Labhart ; autres

IV. Diabète gestationnel

Cette nouvelle classification des diabètes sucrés tient compte des avancées scientifiques des dernières années : les diabètes ne sont plus définis par les modalités de leur traitement (insulinothérapie ou non) mais de plus en plus par ce que l'on sait de leur étiopathogénie. Cette nouvelle classification implique l'abandon des termes « diabète insulino-dépendant », « diabète non insulino-dépendant », « diabète maigre », « diabète gras », « diabète du jeune », « diabète de la maturité »...

Les diabètes de type 2 représentent un groupe sans doute hétérogène de maladies associant, dans des proportions variables suivant les patients, déficit de l'insulinosécrétion et insulino-résistance. La cause de ces anomalies, où la part génétique apparaît prépondérante, est actuellement inconnue sauf dans quelques cas désormais classés parmi les défauts génétiques répertoriés de la fonction des cellules β ou de l'action de l'insuline.

I.2. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DIABETE SUCRE

Ils sont présentés dans le *tableau 6*.

Tableau 6. Critères diagnostiques du diabète sucré (13).

1. Symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicable) + une glycémie casuelle (quelle que soit l'heure du prélèvement, y compris postprandiale) ≥ 2 g/l* (11,1 mmol/l).
2. Glycémie à jeun (8 heures ou plus de jeûne) $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l). Ce chiffre doit être vérifié un autre jour.
3. Glycémie ≥ 2 g/l 2 heures après ingestion de 75 g de glucose per os. La pratique de l'HPO[†] n'est pas recommandée en pratique clinique.

*Les valeurs de la glycémie étaient initialement exprimées en mg/dl, elles ont été converties en g/l ; [†]HPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.

Ces critères dont le principal est la constatation à deux reprises d'une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) en l'absence d'une circonstance clinique diabétogène (affection intercurrente, médicaments diabétogènes...) ont été adoptés par le groupe de travail. Ce chiffre de 1,26 g/l (7 mmol/l), inférieur à la définition retenue jusqu'alors (1,40 g/l ; 7,8 mmol/l), équivaut au chiffre de 2 g/l deux heures après hyperglycémie provoquée par voie orale et représente le seuil au-dessus duquel augmente significativement le risque de survenue des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète sucré.

La pratique de l'hyperglycémie provoquée par voie orale n'est pas recommandée en pratique clinique. Le dosage de la glycémie est plus simple et le coefficient de variation intra-individuel est meilleur : 6,4 % pour le dosage de la glycémie *versus* 16,7 % pour l'HPO (14). Pour diverses raisons, notamment faute d'une standardisation des méthodes de mesure, l'hémoglobine glyquée n'est pas un critère de diagnostic du diabète sucré (Cf. Chapitre III.4.1). Il s'agit d'une simplification des critères du diagnostic plus que de nouveaux critères. Les calculs de prévalence du diabète sucré dans différentes populations effectués par les experts de l'ADA (13) ou par le groupe DECODE (15) ont montré que, dans l'ensemble, la prévalence du diabète de type 2 n'augmentait pas (augmentait de 0,5 % pour le groupe DECODE) avec l'usage du « nouveau » critère de glycémie à jeun. Il faut en effet avoir à l'esprit qu'on compare légitimement, dans ces calculs de prévalence, la prévalence du diabète sucré défini par l'hyperglycémie provoquée par voie orale (ancien critère) à celle du diabète sucré défini par 1,26 g/l sur la seule glycémie à jeun (nouveau critère). On ne compare pas et c'est légitime deux critères différents de glycémie à jeun. Les experts du groupe DECODE ont montré que pour une prévalence d'ensemble presque identique, on aboutissait à une reclassification individuelle de nombreux patients entre diabète sucré et intolérance au glucose.

Un chiffre de glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) définit le diabète sucré mais ne constitue pas un seuil d'intervention pharmacologique, de même que l'hyperglycémie provoquée par voie orale permettait (ancien critère) de diagnostiquer le diabète sucré mais n'est pas utilisée pour les choix thérapeutiques.

Pour différencier en pratique clinique le diabète de type 2 des autres variétés nosographiques du diabète sucré, en particulier pour le différencier du diabète de type 1, le groupe de travail a retenu (accord professionnel) les critères cliniques proposés dans les recommandations de la *Veterans Health Administration* (1), critères simples fondés sur l'âge, le poids et la présence ou non d'une cétonurie. Des cas de diabète de type 2 dans la famille constituent un argument probabiliste supplémentaire (*tableau 7*).

Tableau 7. Classification clinique du type de diabète.

	Probable diabète de type 1	Diabète de type indéterminé	Probable diabète de type 2
Âge (ans)	< 30	30-40	> 40
IMC*	< 25	25-27	> 27
Cétonurie	Modérée à importante	Faible à modérée	Négative à faible
Hérédité	-	-	Hérédité de type 2

* IMC (index de masse corporelle) : poids (kg)/taille²(m).

Définitions et recommandations :

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 deux reprises (recommandation de 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 faire 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 majeure le risque de survenue des autres complications de la maladie.

II. QUELS SONT LES OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU SUIVI DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 ? IMPORTANCE DE L'ÉDUCATION DU PATIENT

Les objectifs généraux de la prise en charge d'un patient diabétique de type 2 sont les suivants (accord professionnel) :

- réduire ou supprimer les éventuels symptômes (polyuro-polydypsie, asthénie...) ;
- dépister et prévenir les complications, ophtalmologiques, rénales, nerveuses, macrovasculaires... ;
- promouvoir l'autonomie des patients en leur apprenant à se surveiller et/ou se traiter eux-mêmes ;

- améliorer la qualité de la vie.

Cette prise en charge implique l'intervention coordonnée de différents acteurs du système de soins, médecins généralistes, médecins spécialistes (diabétologue, ophtalmologiste, néphrologue, cardiologue, neurologue...), infirmier(e)s ayant acquis des compétences en diabétologie, diététicien(ne)s, podologues, pédicures, psychologues...

La prise en charge et le suivi du patient diabétique de type 2 non compliqué sont principalement assurés en France par le médecin généraliste (5). Le groupe a souligné l'intérêt du rôle coordonnateur du médecin généraliste en collaboration avec les médecins spécialistes et les autres professionnels de santé concernés.

Le groupe a insisté sur l'importance des règles hygiéno-diététiques dans cette prise en charge. L'analyse critique des règles hygiéno-diététique à conseiller (régime alimentaire, exercice physique régulier) n'était pas du ressort de ce travail mais le groupe a insisté sur l'importance d'assurer un suivi du traitement hygiéno-diététique à chaque consultation. Pour que l'observance du traitement hygiéno-diététique soit aussi bonne que possible, l'éducation du patient et de sa famille est essentielle. Cette éducation permet d'atteindre les objectifs, rappelés ci-dessus, d'autonomie du patient, de sa prise de conscience que sa maladie chronique généralement asymptomatique est une maladie grave source de nombreuses complications, et de sa capacité à se traiter lui-même pour certains des aspects du traitement.

Dans son récent rapport sur le diabète sucré, le Haut Comité de la Santé Publique (16) a souligné l'importance de l'éducation du patient dans le cadre de sa prise en charge globale.

Vijan (3) dans une revue de la littérature a montré que l'éducation du patient améliorerait la connaissance, les compétences, les soins autoadministrés, les conséquences psychosociales et le contrôle métabolique. Une étude cas-témoins (17) auprès de 2 774 patients diabétiques italiens, dont 86 % avaient un diabète de type 2, a montré qu'un accès limité aux soins et une mauvaise éducation du patient conduisaient à un risque augmenté de complications majeures (comme l'amputation, l'insuffisance rénale ou la cécité). Ainsi, ne jamais recevoir de conseil éducatif (*odd ratio* (OR) : 2,95 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,39 - 6,23) ou ne pas se présenter aux consultations programmées (OR : 1,76 ; IC à 95 % : 1,45 - 2,14) majorait le risque de complications. Un essai d'intervention randomisé (18) auprès de 395 patients diabétiques visant à démontrer l'intérêt de l'éducation du patient dans la prévention du pied diabétique a montré

une diminution des lésions importantes du pied de 59 % dans le groupe éduqué (OR : 0,41 ; IC à 95 % : 0,16 - 1,00). D'autres études ont montré l'efficacité des conseils diététiques en continu (3).

Les consultations doivent être l'occasion de cette éducation. C'est une raison majeure pour rapprocher le rythme des consultations initiales, dans les semaines et mois qui suivent le diagnostic. Bien que non validée à cet égard par des essais cliniques contrôlés, l'autosurveillance glycémique peut constituer un outil utile pour cette éducation (accord professionnel).

Concrètement, les consultations initiales doivent comporter un contenu d'éducation : donner des informations sur ce qu'est le diabète, ses complications et son traitement en s'enquérant des connaissances et des croyances du patient sur sa maladie ; 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, enfin fixer avec le patient des objectifs à la fois sur le plan des paramètres métaboliques (glycémie, poids) et en terme de changement de comportement. Lors des consultations de suivi d'un diabétique de type 2, il convient d'évaluer régulièrement les acquis du patient en matière d'éducation en partant de l'analyse de ses difficultés à atteindre les objectifs fixés en commun avec le médecin, tant sur le plan de l'équilibre alimentaire, de l'exercice physique, de la prise médicamenteuse ou de l'arrêt du tabac. Il s'agit d'aider le patient à adopter une stratégie de résolution de problèmes grâce à une pratique de partenariat.

Recommandations :

L'éducation a une place importante dans la prise en charge et le suivi du diabétique de type 2 (recommandation de 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 en matière d'éducation, de comportements, d'observance du traitement hygiéno-diététique (régime alimentaire, exercice physique, arrêt du tabac) (accord professionnel).

III. QUELS SONT LES OBJECTIFS GLYCEMIQUES A PROPOSER ET QUEL EST LE SUIVI A RECOMMANDER POUR ATTEINDRE CES OBJECTIFS ?

Dans le diabète de type 1, un contrôle glycémique strict prévient et/ou retarde la survenue et/ou limite la progression des complications dites spécifiques ou microvasculaires, rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie. L'essai randomisé du DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (19) l'a formellement démontré. Cet essai a porté sur 1 441 patients, randomisés entre un traitement insulinique intensif avec objectif de normoglycémie et un traitement insulinique conventionnel sans objectif de normoglycémie et suivis en moyenne 6 ans. Le critère de contrôle glycémique retenu pour l'analyse des résultats du DCCT a été l'HbA1c. Le risque macrovasculaire était cinq fois moindre dans le groupe traité de manière intensive, différence non significative du fait du faible nombre absolu d'événements cardiovasculaires chez ces patients de moins de 40 ans à l'inclusion.

Un essai clinique contrôlé (4), d'une importance majeure, concernant le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 vient d'être publié. Entre 1977 et 1997, l'UKPDS (4) a comparé deux groupes de patients ayant des objectifs glycémiques différents. Pour le groupe traité de façon intensive (groupe « intensif »), l'objectif était une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l (n = 2 729). Pour le groupe traité de façon conventionnelle (groupe « conventionnel »), l'objectif était une glycémie à jeun inférieure à 15 mmol/l (n = 1 138). Le suivi médian a été de 10 ans (protocole détaillé en *annexe I*).

Sur les 10 ans, la moyenne cumulée d'HbA1c était de 7 % dans le groupe « intensif » et de 7,9 % dans le groupe « conventionnel » (p < 0,0001). Dans le groupe « conventionnel », la glycémie à jeun et l'HbA1c ont augmenté progressivement pendant toute la période de l'essai. Dans le groupe « intensif », la glycémie à jeun et l'HbA1c ont baissé la première année pour augmenter ensuite de manière parallèle au groupe « conventionnel ».

Dans le groupe traité de façon intensive, il y avait une réduction significative de 12 % du risque de développer une complication liée au diabète par rapport au groupe traité de façon conventionnelle. La réduction de 10 % du risque de décéder d'un événement lié au diabète n'était pas statistiquement significative. Le résultat le plus remarquable concerne les complications microvasculaires réduites significativement de 25 % dans le groupe traité de façon intensive (*tableau 8*). Le résultat est essentiellement lié à la diminution des lésions nécessitant une photocoagulation rétinienne.

Un décès par hypoglycémie a été constaté dans le groupe traité de façon intensive et un décès par hyperglycémie dans le groupe traité de façon conventionnelle.

Le nombre de patients à traiter de façon intensive pour prévenir la survenue d'un événement lié au diabète sur une période de 10 ans est de 19,6.

C'est en s'appuyant sur cette étude (4), sur des études de cohorte dans l'ensemble convergentes et sur des arguments physiopathologiques que la totalité des experts et le groupe de travail estiment qu'on peut appliquer au diabète de type 2 les leçons du DCCT en ce qui concerne les complications dites spécifiques ou microvasculaires, à un moindre degré en ce qui concerne l'intérêt d'un contrôle glycémique strict vis-à-vis du risque des complications macrovasculaires.

Tableau 8. Étude UKPDS. Proportion de patients avec des événements cliniques en fonction de l'objectif glycémique (4).

	Patients avec événement		Risque absolu : événements pour 1 000 patients-année		P	RR* pour traitement intensif (IC) [†]
	Intensifs (n = 2 729)	Conventionnels (n = 1 138)	Intensifs	Conventionnels		
Tout événement lié au diabète	963	438	40,9	46,0	0,029	0,88 (0,79-0,99)
Décès lié au diabète	285	129	10,4	11,5	0,34	0,90 (0,73-1,11)
Mortalité toutes causes	489	213	17,9	18,9	0,44	0,94 (0,80-1,10)
Infarctus du myocarde	387	186	14,7	17,4	0,052	0,84 (0,71-1,00)
Accident vasculaire cérébral	148	55	5,6	5,0	0,52	1,11 (0,81-1,51)
Amputation ou décès lié à une maladie vasculaire périphérique	29	18	1,1	1,6	0,15	0,65 (0,36-1,18)
Microvasculaire	225	121	8,6	11,4	0,0099	0,75 (0,60-0,93)
Événements isolés						
Infarctus du myocarde fatal	207	90	7,6	8,0	0,63	0,94 (0,68-1,30)
Infarctus du myocarde non fatal	197	101	7,5	9,5	0,057	0,79 (0,58-1,09)
Mort subite	24	18	0,9	1,6	0,047	0,54 (0,24-1,21)
Insuffisance cardiaque	80	36	3,0	3,3	0,63	0,91 (0,54-1,52)
Angine de poitrine	177	72	6,8	6,7	0,91	1,02 (0,71-1,46)
Accident vasculaire cérébral fatal	43	15	1,6	1,3	0,60	1,17 (0,54-2,54)
Accident vasculaire cérébral non fatal	114	44	4,3	4,0	0,72	1,07 (0,68-1,69)
Décès lié à une maladie vasculaire périphérique	2	3	0,1	0,3	0,12	0,26 (0,03-2,77)
Amputation	27	18	1,0	1,6	0,099	0,61 (0,28-1,33)
Décès dû à une maladie rénale	8	2	0,3	0,2	0,53	1,63 (0,21-12,49)
Insuffisance rénale	16	9	0,6	0,8	0,45	0,73 (0,25-2,14)
Photocoagulation rétinienne	207	117	7,9	11,0	0,0031	0,71 (0,53-0,96)
Hémorragie du vitré	19	10	0,7	0,9	0,51	0,77 (0,28-2,11)
Cécité monoculaire	78	38	2,9	3,5	0,39	0,84 (0,51-1,40)
Chirurgie pour cataracte	149	80	5,6	7,4	0,046	0,76 (0,53-1,08)
Décès dû à une hyperglycémie	0	1	0	0,1		
Décès dû à une hypoglycémie	1	0	0	0		
Décès dû à un accident	5	2	0,2	0,2	0,99	1,01 (0,12-8,70)
Décès dû à un cancer	120	50	4,4	4,4	0,92	0,98 (0,64-1,52)
Décès dû à toute autre cause spécifique	65	30	2,4	2,7	0,57	0,88 (0,50-1,56)
Décès de cause inconnue	14	2	0,5	0,2	0,14	2,88 (0,41-20,19)

* RR : risque relatif ; [†] IC (intervalle de confiance) à 95 % pour les événements agrégés et IC à 99 % pour les événements isolés.

III.1. ARGUMENTS POUR APPLIQUER AU DIABETE DE TYPE 2 LES LEÇONS DU DCCT (BON CONTROLE GLYCEMIQUE) VIS-A-VIS DU RISQUE DE COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES

L'argument essentiel est fourni par l'UKPDS (4) (*tableau 8*). Les résultats de cette étude d'intervention viennent confirmer les données antérieures issues d'études d'observation.

Gaster (20) a effectué une revue de la littérature en langue anglaise de 1970 à 1997 (en ne retenant que les études de cohorte prospectives et les études randomisées) concernant le lien entre contrôle glycémique et complications du diabète de type 2.

Dans ces études (21-33), l'incidence cumulée au fil des années des complications rétinienne, rénales et nerveuses du diabète sucré apparaît identique, à niveau glycémique ajusté, dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (*tableau 9*).

Tableau 9. Incidence cumulée (en %) des complications spécifiques du diabète sucré de type 1 et de type 2 d'après Gaster, 1998 (20).

Complication	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Rétinopathie proliférative*	30 - 56	16 - 37
Protéinurie > 300 mg/j [†]	41 - 45	46 - 50
Neuropathie distale**	54 - 59	37 - 45

Les chiffres sont issus des études d'observation suivantes (plus de 10 ans de recul) : *(21-25) ; [†] (25-29) ; ** (30-33).

Les données expérimentales concernant les bases physiopathologiques proposées pour rendre compte du lien entre hyperglycémie chronique et survenue des complications spécifiques, en particulier la glycation des protéines, sont identiques entre diabète de type 1 et de type 2 (34, 35).

Les données épidémiologiques vont dans le même sens : Gaster (20) a colligé dans sa revue générale 20 études analysables démontrant une forte association indépendante entre hyperglycémie et complications microvasculaires du diabète de type 2, 13 études concernaient la rétinopathie, 5 la néphropathie, 2 la neuropathie. La WESDR (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*) (24, 36, 37) est la plus importante de ces études de cohortes. Parmi les 696 patients non insulino-requérants de l'étude, 281 ont été suivis 10 ans et l'incidence de survenue d'une rétinopathie a été corrélée au taux d'hémoglobine glyquée (*tableau 10*).

Tableau 10. Incidence de la rétinopathie en fonction du taux de l'hémoglobine glyquée (24, 36).

Hémoglobine glyquée en quartile (%)	1	2	3	4
	5,4 - 7,6	7,7 - 8,6	8,7 - 10,0	10,1 - 20,8
Nombre de patients	91	71	69	50
Incidence de la rétinopathie (%)	47	57	84	90

Le taux initial d'hémoglobine glyquée était un facteur prédictif de la survenue d'une rétinopathie. L'incidence de la rétinopathie augmentait significativement ($p < 0,0001$) du quartile 1 au quartile 4. Les corrélations entre HbA1c et incidence de la rétinopathie étaient les mêmes dans cette étude pour les diabètes de type 1 ou pour les diabètes de type 2. Klein a par ailleurs montré (38) que la relation entre HbA1c et survenue d'une rétinopathie était similaire dans la WESDR à ce qu'elle était dans le DCCT .

Trois essais cliniques contrôlés (39-41) concernant le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 avaient été publiés avant l'UKPDS :

- l'UGDP (*University Group Diabetes Program*) (39) a comparé entre 1962 et 1975 différents schémas de traitement chez 619 patients. Aucune différence pour l'incidence de la protéinurie ou de la rétinopathie n'a été observée entre les groupes de traitement, mais la différence de niveau glycémique (évaluée par la glycémie à jeun) entre les groupes de traitement actif comparés aux groupes de traitement moins actif était mineure puisque inférieure à 1 %, si on l'évalue en équivalent HbA1c ;
- l'étude KUMAMOTO de Ohkubo (Japon) (40) a concerné des patients a priori différents des patients diabétiques de type 2 rencontrés en France, puisqu'il s'agissait de patients japonais certes étiquetés diabétiques de type 2, mais insulino-traités, à poids normal et normotendus. Néanmoins, 110 patients ont été randomisés entre une insulinothérapie intensive (HbA1c moyenne 7,1 %) ou une insulinothérapie conventionnelle (HbA1c moyenne 9,4 %). Les mêmes chiffres de réduction, de survenue et/ou de progression des complications spécifiques que dans le DCCT (19) ont été observés au terme des 6 ans de suivi : le groupe traité de façon intensive a eu moins de rétinopathies (13 % *versus* 38 % soit une réduction de 69 %, IC à 95 % : 24 - 87, $p = 0,007$), moins de néphropathies (10 % *versus* 30 % soit une réduction de 70 %, IC à 95 % : 14 - 89, $p = 0,005$) et de neuropathies (13 % *versus* 65 % d'augmentation du seuil vibratoire, $p < 0,05$) que le groupe traité de façon conventionnelle ;

- l'étude pilote dite des VA (*Veterans Affairs*) (41) a concerné 153 hommes diabétiques de type 2 échappant au traitement oral et dont certains avaient déjà des complications, notamment cardio-vasculaires. Ils ont été répartis en deux groupes (1 et 2) par tirage au sort. Seul le groupe 1 a bénéficié d'un contrôle intensif de la glycémie par une insulinothérapie adaptée. Après 27 mois de suivi, les valeurs moyennes d'HbA1c étaient significativement différentes : 7,3 % dans le groupe 1 *versus* 9,4 % dans le groupe 2 ($p < 0,001$). Dans le groupe 2, l'albuminurie des 24 h augmentait de 14 à 158 mg, la différence par rapport au taux initial était significative ($p = 0,008$). Dans le groupe 1, l'albuminurie des 24 h augmentait de 11 à 44 mg et la différence n'était pas significative. L'incidence de la rétinopathie et des maladies coronariennes n'était pas significativement différente entre les deux groupes sur ce court laps de temps. Il s'agissait d'un essai pilote de faisabilité qui manquait à la fois de puissance et de recul.

Une modélisation utilisant un modèle de Markov et appliquant au diabète de type 2 les chiffres du DCCT (19) sur le risque de survenue et/ou de progression des seules complications microvasculaires a conclu que le bon contrôle glycémique serait bénéfique, en particulier chez les patients dont le diabète a été diagnostiqué jeune. Ainsi, pour un patient dont le diabète s'est développé avant l'âge de 50 ans, réduire le niveau d'HbA1c de 9 % à 7 % conduit à une diminution du risque de cécité de 2,3 % (0,3 à 2,6 %). Le même changement chez un patient diagnostiqué à 65 ans conduit à une diminution de ce risque de 0,5 % (42).

Recommandation :

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).

III.2. INCERTITUDES CONCERNANT L'EFFICACITE D'UN BON CONTROLE GLYCEMIQUE DU DIABETE DE TYPE 2 VIS-A-VIS DU RISQUE DES COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES

Différentes études d'observation ont formellement démontré que le diabète de type 2 était un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire, notamment l'étude de Framingham chez l'homme et chez la femme (43), le MRFIT (*Multiple Risk Factors Intervention Trial*) portant

sur 347 978 hommes dont 5 163 diabétiques suivis en moyenne 12 ans (44) et la *Nurses' Health Study* qui sert de référence chez la femme (45). Il reste à savoir si l'hyperglycémie chronique représente un facteur de risque vasculaire, au sein de cette maladie métabolique complexe qu'est le diabète sucré.

Les données des études épidémiologiques prospectives vont dans ce sens. Certes, certaines études épidémiologiques n'ont pas retrouvé de relation entre niveau glycémique moyen et risque cardio-vasculaire. Ainsi, Meigs et coll. (46) n'ont observé aucune différence dans la prévalence des complications cardio-vasculaires chez 1 539 diabétiques de type 2 suivis 9 ans en comparant les patients par les quartiles des valeurs d'HbA1c.

La plupart des études épidémiologiques prospectives ont montré une relation entre le risque coronarien et la durée et/ou le degré de l'hyperglycémie :

- l'étude de Göteborg (Suède) (47) a porté sur 595 hommes âgés de plus de 65 ans et a montré que l'hyperglycémie était un facteur prédictif indépendant de coronaropathie, plus puissant que les triglycérides ;
- la première étude de Kuopio (Finlande) (48) a porté sur 133 diabétiques de type 2 suivis 10 ans. Le risque relatif de mort coronarienne était augmenté de 3,7 fois par comparaison à des non-diabétiques appariés, après ajustement pour tous les facteurs de risque hors la glycémie et l'hémoglobine glyquée. Ce risque était d'autant plus important que le niveau glycémique moyen était élevé. L'insulinémie et le rapport taille/hanche n'étaient pas prédicteurs de mort coronarienne ;
- la deuxième étude de Kuopio (Finlande) (49) a porté sur 229 diabétiques âgés de plus de 65 ans. Seuls le taux d'hémoglobine glyquée à l'inclusion et la durée du diabète ont été prédicteurs d'un événement coronarien ;
- l'étude du groupe de HH Parving (Danemark) (50) a porté sur 328 patients diabétiques âgés de moins de 65 ans à l'inclusion et dont 191 étaient au départ albuminuriques. L'hémoglobine glyquée était un facteur prédictif plus fort de la mortalité cardio-vasculaire à 5 ans que l'albuminurie ou l'HTA. Ces différents paramètres cumulaient leurs effets prédicteurs ;
- ces petites études concordantes sont corroborées par les résultats de l'UKPDS. Cette étude prospective britannique a porté sur 5 102 patients diabétiques de type 2 suivis

plus de 10 ans. Les facteurs de risque coronarien pour 3 055 patients de cette cohorte suivis 7,9 ans (médiane) ont été publiés en 1998 (51). Le taux de l'HbA1c au-dessus de 6,2 % était prédicteur d'accident coronarien, chaque augmentation de 1 % du chiffre de l'HbA1c s'accompagnant d'une augmentation de 11 % du risque coronarien. À titre d'exemple, avoir une HbA1c supérieure à 7,5 % augmentait de 52 % le risque de coronaropathie (*hazard ratio* : 1,52 ; IC à 95 % : 1,15 à 2,01), de 42 % le risque d'infarctus du myocarde fatal ou non (*hazard ratio* : 1,42 ; IC : 1,03 - 1,98) et de 72 % le risque d'infarctus du myocarde fatal (*hazard ratio* : 1,72 ; IC : 1,06 - 2,77) par rapport à ceux ayant une hémoglobine HbA1c < 6,2 %. La rétinopathie et la microalbuminurie n'étaient pas des facteurs indépendants de risque dès lors qu'on les corrigeait par le taux de HbA1c ;

- une relation de même ordre que dans l'UKPDS entre niveau glycémique et risque coronarien a été observée pour les patients diabétiques dans l'étude prospective de Framingham (52).

Une corrélation entre HbA1c et risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type 2 dans des études de cohorte ne signifie pas, pour une pathologie d'étiologie multifactorielle comme l'athérome, qu'on va nécessairement réduire le risque cardio-vasculaire du diabétique en faisant baisser la glycémie. Il est en effet impossible de séparer avec certitude dans ces études d'observation ce qui revient à l'hyperglycémie de ce qui revient éventuellement à la sévérité générale d'un diabète mal contrôlé, à des facteurs génétiques ou environnementaux pouvant rendre compte du mauvais contrôle, et/ou à des covariables métaboliques.

Seule une étude d'intervention peut établir formellement un lien de causalité entre hyperglycémie et risque macrovasculaire. Les limites méthodologiques des rares études d'intervention disponibles pour le diabète de type 2 avant l'UKPDS ont déjà été soulignées. Leurs résultats vis-à-vis du risque cardio-vasculaire sont donnés dans le *tableau 11*.

Tableau 11. Événements cardio-vasculaires dans les essais thérapeutiques d'amélioration du contrôle glycémique.

Essai	Type de diabète	Patients n	Durée du suivi (ans)	Événement	Contrôle strict	Contrôle habituel	p
UGDP (39)	2	619	12	infarctus du myocarde	20,6 %	20,2 %	1
VACS DM (41)	2	153	2	événements cardio-vasculaires	21,3 %	11,5 %	0,10
Ohkubo (40)	2	110	6	infarctus du myocarde	n = 1	n = 1	---
Digami (53)	2	620	1	mortalité cardio-vasculaire	18,6 %	21,6 %	0,03
DCCT (19)	1	1 441	6	événements cardio-vasculaires	0,06*	0,29*	0,06

* taux pour 100 patients/année ; (19, 39-41, 53).

Il apparaît qu'on ne peut tirer aucune conclusion précise, dans un sens ou dans l'autre, de ces études. L'étude DIGAMI (53) ne concerne qu'indirectement la thématique de ce travail puisqu'il s'agissait de comparer une insulinothérapie intensive à un traitement conventionnel (avec une réduction sous insuline du risque de mortalité cardio-vasculaire) chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde récent.

L'essai contrôlé UKPDS (4) a apporté des arguments supplémentaires, bien qu'à la limite de la signification, en faveur d'un bénéfice du contrôle glycémique sur le risque cardio-vasculaire. En effet, dans le groupe traité de façon intensive le risque d'infarctus du myocarde était diminué de 16 % par rapport au groupe traité de façon non conventionnelle ($p = 0,052$) (tableau 8). Cette diminution du risque concernait essentiellement l'infarctus du myocarde non fatal (-21 %, $p = 0,057$) ; elle n'était pas statistiquement significative pour l'infarctus du myocarde fatal. Le risque de mort subite était significativement diminué de 46 % dans le groupe traité de façon intensive ($p = 0,047$). Cet essai n'a pas montré d'effet significatif sur la survenue d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque, ni d'angine de poitrine. Cependant, l'analyse de sous-groupes comparant les patients traités par chlorpropamide dans le groupe intensif par rapport aux patients traités de façon conventionnelle a montré une augmentation du risque d'angine de poitrine dans le sous-groupe traité par chlorpropamide (+ 46 %, $p = 0,04$). Pour mieux établir l'efficacité du contrôle glycémique sur l'infarctus du myocarde, les auteurs ont proposé de prolonger l'étude pendant encore 5 ans.

En résumé, le groupe souligne qu'existe dans la plupart des études d'observation une corrélation entre niveau de HbA1c et risque cardio-vasculaire des diabétiques de type 2. Le

groupe de travail observe une réduction du risque macrovasculaire dans l'UKPDS (4) certes à la limite de la significativité mais pour une différence de moins de 1 % du chiffre de HbA1c entre groupe « conventionnel » et groupe « intensif ». L'analyse « épidémiologique » de l'UKPDS suggère que la réduction du risque s'observe pour chaque point en moins de HbA1c. Le groupe souligne que ces arguments viennent s'ajouter à différents arguments théoriques issus de données expérimentales.

Recommandation :

Un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour prévenir la survenue des complications cardio-vasculaires (recommandation de grade B).

III.3. RISQUES D'UN CONTROLE GLYCEMIQUE STRICT

Le risque principal d'un strict contrôle glycémique est l'accident hypoglycémique, pour les seuls patients traités par sulfamides et/ou insuline. Dans l'étude UKPDS (4), rappelons que sur un suivi médian de 10 ans, 1 seul patient est décédé d'hypoglycémie sur 2 729 patients soit un risque absolu pour 1 000 patients-année quasiment nul. Cependant, la proportion de patients ayant eu des épisodes d'hypoglycémie était significativement plus élevée dans le groupe traité de façon intensive que dans le groupe traité de façon conventionnelle (*tableau 12*).

Tableau 12. Proportion moyenne de patients par année ayant eu un épisode d'hypoglycémie quel que soit le groupe de randomisation (dix premières années de suivi) (4).

	Un ou plusieurs épisodes majeurs*	Tout épisode d'hypoglycémie : majeurs et mineurs [†]
Chlorpropamide	0,4	11,0
Glibenlamide	0,6	17,7
Insuline	2,3	36,5
Régime	0,1	1,2

* épisode majeur nécessitant l'aide d'un tiers ou une intervention médicale ; [†] épisode mineur : patient capable de se prendre en charge seul.

III.4. OBJECTIFS ET SUIVI DU CONTROLE GLYCEMIQUE DU DIABETE DE TYPE 2 NON COMPLIQUE

Différentes méthodes sont disponibles pour évaluer le contrôle glycémique d'un patient diabétique et en assurer le suivi : glycémie à jeun et/ou postprandiale, glycosurie, hémoglobines glyquées (HbA1c - hémoglobine glyquée dite totale...), fructosamine. Parmi ces méthodes,

seules les valeurs de l'HbA1c ont été validées par les différentes études détaillées aux chapitres III.1. et III.2., y compris l'UKPDS, pour prédire la survenue et/ou la progression des diverses complications de la maladie. En d'autres termes, si la glycémie à jeun est l'index validé de diagnostic de diabète sucré, c'est l'HbA1c qui est l'index validé de la surveillance du contrôle glycémique d'un diabétique.

III.4.1. HÉMOGLOBINES GLYQUÉES

III.4.1.1. GENERALITES - METHODE DE DOSAGE

Le taux de formation de l'hémoglobine glyquée est directement proportionnel à la concentration de glucose : le niveau d'hémoglobine glyquée dans un échantillon de sang apporte comme information une histoire de la glycémie portant sur les 120 jours précédents, correspondant à la durée de vie des globules rouges. L'hémoglobine glyquée pourra donc être dosée tous les 3 à 4 mois.

La glycation non enzymatique des protéines, en l'occurrence l'hémoglobine, s'oppose à la glycosylation, mécanisme enzymatique de la biosynthèse protéique. La dénomination d'hémoglobine glyquée doit donc être utilisée, celle d'hémoglobine glycosylée souvent employée pour désigner le même paramètre, est impropre. Il existe différentes formes d'hémoglobines glyquées indiquées dans le *tableau 13* (54).

Tableau 13. Les différentes formes d'hémoglobine (Hb) glyquée (54).

HbA	Tétramère $\alpha_2 \beta_2$
HbA0	Composant majeur de l'HbA séparé par chromatographie d'échange ionique ou électrophorèse Comprend l'Hb glyquée sur les sites ne modifiant pas son pHi
HbA1	Hémoglobine(s) rapide(s) ou <i>fast hemoglobins</i> en chromatographie d'échange d'ions (ou électrophorèse) Hb glyquées sur des sites modifiant le pHi HbA1a1 + HbA1a2 + HbA1b + HbA1c
HbA1c	Hb glyquée formée par fixation de glucose sur l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'HbA0 Fonction cétoamine stable
Hb pré-A1c	Forme labile de l'HbA1c caractérisée par une fonction aldimine (base de Schiff) Ne doit pas être évaluée en même temps que l'HbA1c
Hb glyquée	Synonyme : glycohémoglobine Remplace le terme impropre « Hb glycosylée » Caractérisée par toute fixation non enzymatique de glucose (ou d'autres oses) sur l'Hb Fraction dosée par les méthodes de chromatographie d'affinité, souvent appelée « hémoglobine glyquée totale » ou HbG

L'hémoglobine A1c est la fraction la mieux caractérisée. Elle représente 80 % de l'hémoglobine A1 et c'est sa valeur qui a été validée pour le suivi du diabétique. Le taux de l'HbA1c est indépendant des variations journalières de la glycémie et n'est pas affecté par l'exercice, le jeûne, ni par l'ingestion récente de sucres. Le dosage de l'HbA1 n'est pas valable dans les cas suivants : hémoglobinopathies, anémies hémolytiques et peut être pris en défaut au cours de l'insuffisance rénale...

Il existe de nombreuses méthodes de dosage des hémoglobines glyquées. Elles se répartissent en deux groupes, celles qui dosent spécifiquement HbA1c et celles qui évaluent la glycation globale de la molécule. Les principales méthodes utilisées sont indiquées dans le *tableau 14* (54, 55).

Tableau 14. Principales méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (54, 55).

Méthodes	Forme d'hémoglobine mesurée	Valeurs normales* (%)	Coefficient de variation interlaboratoire (%)
Échange d'ions. CLHP (chromatographie liquide à haute pression)	HbA1c	4,3 - 6,1	4 - 16
Immunodosage [†]	HbA1c	4 - 6	2,4 - 8,7
Électrophorèse	HbA1	6 - 9	14 - 26
	HbA1c	4 - 6	?
Échange d'ions (microcolonne)	HbA1 / HbA1c	4 - 6	15 - 29
Chromatographie d'affinité (microcolonne)	Hb glyquée totale	5,3 - 7,5	15 - 20
Affinité automatisée	Hb glyquée totale	Exprimées en % d'HbA1c	8 - 11,3
Isofocalisation	HbA1c	4 - 5	?

* habituellement indiquées par les utilisateurs ; [†] la spécificité de la méthode dépend de l'épitope retenu.

Le groupe regrette l'hétérogénéité des méthodes de mesure proposées aux cliniciens. Il se félicite des mesures de standardisation des dosages d'HbA1c menées en France depuis 1988 et rappelle les recommandations de la Société Française de Biologie Clinique qui coordonne ces mesures (55) :

- tous les résultats d'hémoglobine glyquée doivent être rendus sous forme d'HbA1c exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale, à l'exclusion de tout autre mode d'expression ;
- les méthodes utilisées doivent soit doser directement l'HbA1c soit pouvoir être corrélées à une méthode de référence dosant l'HbA1c afin de corriger les valeurs brutes ;
- les techniques utilisées par les laboratoires doivent être reliées à une méthode de référence recommandée par les sociétés scientifiques engagées depuis plusieurs années au plan international pour standardiser les dosages de l'HbA1, soit le groupe américain NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) dont le système de référence est la CLHP et dont les travaux ont l'avantage pour les cliniciens de se référer aux données validées du DCCT, soit le groupe international de l'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) dont la méthode de référence est une

mesure d'une HbA1c chimiquement définie, qui est plus spécifique que la CLHP, dont les valeurs normales sont d'ailleurs plus basses mais, inconvénient majeur, ces valeurs n'ont pas été validées par des études prospectives ;

- il appartient aux biologistes de s'informer auprès des fournisseurs des conditions d'étalonnage de leurs méthodes, et d'exiger de ceux-ci un document de certification qui leur aura été fourni soit par le NGSP/DCCT, soit par l'IFCC.
- le recours à tout autre organisme de certification ou laboratoire, même se prétendant « de référence », est déconseillé, ou pour le moins prématuré dans la situation actuelle.

Le groupe regrette le grand coefficient de variabilité interlaboratoire, et souligne que ce dernier est plus important pour les méthodes autres que la CLHP (chromatographie liquide à haute pression) ou l'immunodosage. Il rappelle que seules les valeurs de l'HbA1c ont été validées comme facteur prédictif des complications, du moins microvasculaires. Il rappelle aussi que les valeurs de référence à cet égard sont celles du DCCT (19) utilisant une mesure de l'HbA1c par CLHP avec un coefficient de variation intra-essai inférieur à 1 % et une valeur normale haute de 6,05 %.

Le groupe de travail recommande l'usage de la seule HbA1c, à l'exception des autres formes d'hémoglobine glyquée, mesurée par des méthodes dont le coefficient de variation soit aussi faible que possible et encourage la généralisation de telles méthodes dans les laboratoires français. Les techniques qui ne dosent pas l'HbA1c mais permettent d'exprimer les résultats sous forme d'HbA1c par corrélation à des techniques de référence sont acceptables faute de mieux si elles répondent aux critères de certification NGSP/DCCT et/ou IFCC.

Recommandations :

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

variations intra et interlaboratoires. La technique utilisée doit de préférence doser la seule HbA1c (valeur normale 4 – 6 %) et les coefficients de variation doivent être inférieurs à 5 %.

III.4.1.2. HBA1C : QUELS OBJECTIFS ?

Les objectifs de contrôle glycémique, c'est-à-dire les objectifs d'HbA1c, doivent être adaptés à chaque patient. La capacité de celui-ci à comprendre et à suivre son traitement doit être évaluée pour définir ces objectifs. Les risques d'effets secondaires des traitements, en particulier les risques d'hypoglycémie, et des facteurs comme l'âge ou l'existence d'une pathologie associée réduisant l'espérance de vie doivent être pris en compte.

Les valeurs seuils d'HbA1c à recommander demeurent controversées d'autant qu'il s'agit en fait d'un continuum. Pour les complications spécifiques, le DCCT (19) a démontré qu'il n'existait pas de valeur seuil : pour chaque point de moins de HbA1c, on diminue le risque relatif des complications spécifiques. Le bénéfice en risque absolu de faire baisser l'HbA1c est plus important pour les valeurs élevées de HbA1c. La valeur moyenne de 7,2 % de HbA1c obtenue chez les patients du DCCT traités de manière intensive est souvent considérée comme un compromis entre contrôle glycémique acceptable et risque d'hypoglycémie. Les résultats de l'UKPDS sont comparables : valeur moyenne de HbA1c de 7 % dans le groupe « intensif », pas de valeur seuil c'est-à-dire une diminution du risque relatif des complications pour chaque point en moins de HbA1c. Le groupe de travail rappelle les études de modélisation (42) suggérant que le bénéfice en risque absolu d'un strict contrôle glycémique diminue avec l'âge du patient. Pour les complications cardio-vasculaires du diabète de type 2, aucune étude d'intervention ne permet actuellement de définir une valeur seuil. Le groupe de travail retient des études prospectives d'observation que sont la WESDR (36, 37) et l'UKPDS (11, 51) que le risque de complications cardio-vasculaires du diabète de type 2 augmente à partir de 6,2 % d'HbA1c et que chaque 1 % supplémentaire d'HbA1c est associé à une augmentation du risque de maladie coronaire de 11 %. À l'inverse, dans l'UKPDS, chaque point de moins de HbA1c du fait des interventions thérapeutiques diminue le risque cardio-vasculaire d'environ 15 %. C'est en s'appuyant sur ces données que le groupe a formulé ses recommandations.

Recommandations :

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 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 2 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 2 contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée (accord professionnel).

Ces objectifs sont indiqués dans le *tableau 15*.

Tableau 15. Objectifs de référence pour la valeur de HbA1c*

Niveau glycémique	HbA1c [†]
Bon contrôle	$\leq 6,5$ %
Contrôle acceptable	6,6 - 8 %
Mauvais contrôle	> 8 %

* à individualiser en fonction de l'âge et des comorbidités ; † par une technique de mesure dosant effectivement HbA1c avec un coefficient de variation intra et interlaboratoire < 5 %.

III.4.2. MESURE DE LA GLYCEMIE

La glycémie peut être mesurée au laboratoire ou par le patient lui-même (autosurveillance glycémique).

III.4.2.1. AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE

Une revue critique des études faites de 1976 à 1996 sur l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 non insulinotraité a été publiée en 1997 par Faas et coll. (56). Seulement 11 études dont 6 essais randomisés répondaient aux critères méthodologiques de sélection et/ou de qualité retenus par les auteurs. Les essais randomisés étaient de petite taille, puisque ayant inclus de 12 à 73 patients par groupe. Les conclusions de cette analyse de la littérature étaient plutôt négatives : un seul essai randomisé a montré une efficacité de l'autosurveillance glycémique, comparée à un groupe contrôle ne pratiquant pas l'autosurveillance glycémique, sur les valeurs de l'HbA1c et sur le poids. Les autres essais du même type n'ont pas montré l'efficacité de l'autosurveillance glycémique. Le *tableau 16* résume les résultats des 6 essais randomisés publiés sur l'intérêt de l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 (57-62).

Tableau 16. Efficacité de l'autosurveillance glycémique (ASG). Résultats de 6 essais randomisés d'après Faas, 1997 (56).

Auteurs	Interventions	Moyenne de l'HbA1c (%) ou de la fructosamine (nmol/l)		Résultats
		Avant	Après	
Wing, 1986 (57)	ASG	10,19	10,19	Pas de différence
	Pas d'ASG	10,86	10,44	
Fontbonne, 1989 (58)	ASG	8,2	7,84	Pas de différence
	Test urinaire	8,6	8,47	
	Pas d'ASG	8,2	7,70	
Allen, 1990 (59)	ASG	12,4	10,4	Pas de différence
	Test urinaire	11,7	9,70	
Rutten, 1990 (60)	ASG	9,7	9,32	Différence significative* p < 0,05
	Pas d'ASG	8,9	9,36	
Estey, 1990 (61)	ASG	6,1	5,8	Pas de différence [†]
	ASG intensive	6,3	5,7	
Gallichan, 1994** (62)	ASG	324	333	Pas de différence
	Test urinaire	343	322	

* la différence moyenne de l'HbA1c était de - 0,4 dans le groupe ASG *versus* + 0,5 % dans le groupe sans ASG ; [†] la compliance des patients à l'ASG était significativement meilleure pour ceux qui bénéficiaient d'une ASG intensive (p < 0,0001). **dans l'étude de Gallichan, c'est la fructosamine qui a été dosée à la place de l'HbA1c.

L'analyse des 5 études non contrôlées (63-67) a montré l'intérêt de l'autosurveillance glycémique pour 3 de ces études (63, 65, 66).

Il n'y a pas de preuve validée de l'intérêt de l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 non insulino-traité. Il est cependant impossible de conclure, dans l'état actuel des données, que l'autosurveillance glycémique n'a pas d'intérêt ni d'indication dans le suivi du diabète de type 2. Les études disponibles avaient des défauts méthodologiques, en particulier : nombre insuffisant de patients inclus, définition insuffisante des groupes contrôle, absence dans la plupart des essais contrôlés d'un arbre décisionnel adaptant la conduite thérapeutique (en particulier le régime et/ou l'exercice physique) aux résultats observés de l'autosurveillance glycémique... C'est pourquoi, dans les recommandations existantes (1, 2), l'autosurveillance glycémique est-elle qualifiée de « potentiellement utile » dans le diabète de type 2 non insulino-traité, sans indication claire des sous-groupes de patients pour qui elle doit être recommandée.

Recommandations :

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 (recommandation de 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.**

Lorsqu'une autosurveillance glycémique est effectuée :

- les objectifs de glycémie capillaire du DCCT (19) et/ou de l'UKPDS (4) peuvent être pris comme référence, ensuite adaptés à chaque patient :

- à jeun : < 1,08 g/l (< 6 mmol/l),
- avant les repas : 0,70 – 1,20 g/l (3,9 - 6,7 mmol/l),
- après les repas (1,5 h à 2 h) : < 1,80 g/l (< 10 mmol/l) ;
- la fréquence des glycémies capillaires à pratiquer n'est pas connue pour le diabète de type 2 non insulinotraité ;
- l'autosurveillance glycémique exige pour être utile une éducation spécifique (accord professionnel). Celle-ci doit comporter l'éducation technique pour que les tests pratiqués par le patient le soient correctement à chaque fois. Cette éducation doit aussi comporter l'autocontrôle glycémique c'est-à-dire apprendre et comprendre comment adapter les comportements et/ou les traitements aux résultats observés. Pour que cette éducation atteigne ses objectifs, il convient qu'elle soit évaluée à intervalles réguliers en consultation.

Le cas des patients diabétiques de type 2 traités par l'insuline est évidemment particulier vis-à-vis de l'autosurveillance glycémique. Par référence aux données publiées dans le diabète de type 1 traité par l'insuline, une autosurveillance glycémique pluriquotidienne est nécessaire chez le patient diabétique de type 2 traité par l'insuline.

Recommandation :

Une autosurveillance glycémique régulière est nécessaire chez le diabétique de type 2 traité par l'insuline (recommandation de grade B).

III.4.2.2. MESURE DE LA GLYCEMIE AU LABORATOIRE

L'intérêt d'une mesure à intervalles réguliers de la glycémie au laboratoire, à jeun ou post-prandiale, n'apparaît pas clairement pour le suivi du diabétique de type 2 (68) pour les deux raisons suivantes :

- l'HbA1c est la mesure validée du suivi du contrôle glycémique et non la glycémie, directement influencée par les conditions alimentaires des jours précédant la mesure. Il convient néanmoins de relativiser cette variabilité de la glycémie : sous la réserve importante qu'il n'y ait pas eu de modifications diététiques juste avant la mesure, la

glycémie à jeun est généralement assez stable chez le diabétique de type 2 non insulinotraité ;

- l'autosurveillance glycémique, lorsqu'elle a été prescrite, permet un meilleur suivi du cycle nyctéméral que la glycémie au laboratoire.

Dans les 3 recommandations récentes (1-3), aucune n'a recommandé la mesure de la glycémie au laboratoire de façon systématique dans le suivi du patient diabétique. L'*American Diabetes Association* ne recommande la glycémie au laboratoire que de façon exceptionnelle pour vérifier la glycémie obtenue par l'autosurveillance glycémique (2). Pour l'ADA, la glycémie au laboratoire peut être utile pour ajuster le traitement par hypoglycémifiants oraux. Pour sensibiliser le patient à sa maladie et à l'observance du traitement, l'autosurveillance glycémique est un meilleur outil que la glycémie au laboratoire.

Recommandations :

La mesure de la glycémie au laboratoire n'est pas indispensable pour le suivi du patient diabétique 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.**

La base de données du DCCT a permis d'établir les équivalences données dans le *tableau 17* entre valeur de HbA1c et glycémie moyenne, cette dernière étant calculée sur plusieurs mesures de la glycémie réparties dans le nycthémère.

Tableau 17. Équivalence entre glycémie et HbA1c.

Glycémie moyenne (g/l)	HbA1C (%)
1,20	6
1,50	7
1,80	8
Chaque augmentation de 0,3	augmentation de 1

Ces équivalences permettent de traduire, imparfaitement, les objectifs d'HbA1c en objectifs de glycémie.

Pour contrôler la précision de l'autosurveillance glycémique, on compare la glycémie mesurée au laboratoire à celle mesurée par le patient sur une goutte du sang de prélèvement veineux, en sachant que la valeur de la glycémie capillaire sur sang total est inférieure de 15 % environ à la valeur de la glycémie mesurée sur le plasma veineux.

III.4.3. AUTRES METHODES D'EVALUATION DU CONTROLE GLYCEMIQUE

La mesure de la glycosurie n'est pas recommandée pour le suivi du patient diabétique de type 2, car très imprécise et non validée.

Sauf rares cas particuliers ne relevant pas du soin primaire par le médecin généraliste, la mesure de la fructosamine n'est pas recommandée pour le suivi du patient diabétique de type 2. Ce qu'il est convenu d'appeler fructosamine mesure la glycation d'un pool de protéines et reflète le niveau glycémique des 10-20 jours précédant la mesure. Il faudrait faire des tests 2 fois par mois pour avoir le même type d'information qu'avec 4 tests par an d'HbA1c. La précision des méthodes de dosage est médiocre, d'autant que des modifications dans la concentration et la demi-vie des protéines concernées peuvent modifier les résultats. Ce test n'a pas été validé dans les études disponibles comme facteur prédictif de la survenue des complications. L'usage de ce

test, pour autant qu'il y en ait un, se limite aux cas où la mesure de l'HbA1c n'est pas indiquée, par exemple les anémies hémolytiques.

Le groupe recommande la recherche d'une cétonurie si la glycémie est nettement augmentée (accord professionnel). Aucun chiffre précis de glycémie n'est validé à cet égard. La valeur de 2,50 g/l est souvent proposée.

Recommandation :

Les mesures de la glycosurie et de la fructosamine ne sont pas recommandées pour le suivi du diabétique de type 2.

IV. QUELS SONT LES OBJECTIFS A PROPOSER VIS-A-VIS DES AUTRES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ET QUEL EST LE SUIVI A RECOMMANDER POUR ATTEINDRE CES OBJECTIFS ?

Les complications macrovasculaires (accidents coronariens, accidents vasculaires cérébraux, artérite chronique des troncs vasculaires, en particulier artérite des membres inférieurs...) sont les principales complications du diabète de type 2 puisque responsables de plus de 50 % des décès. La prévention de ces complications implique une approche plurifactorielle de suivi et de prévention : suivre un patient diabétique de type 2 pour prévenir la survenue et/ou la progression de la macroangiopathie comporte, au même titre que le suivi du contrôle glycémique, le suivi et la prise en charge des facteurs classiques de risque vasculaire souvent associés au diabète sucré, notamment l'arrêt d'un éventuel tabagisme, le traitement de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies.

Différentes études de cohorte, notamment l'étude de Framingham (43), le MRFIT (44) et la *Nurses' Health Study* (45) ont bien montré d'une part que le diabète sucré était un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire mais aussi que la présence d'un, deux ou trois facteurs de risque classique chez un patient diabétique multipliait d'autant le risque cardio-vasculaire global. C'est en partie parce que ces associations de facteurs de risque sont fréquentes en cas de diabète de type 2 que cette affection confère généralement un risque cardio-vasculaire global élevé.

Dans l'étude prospective MRFIT (69), 249 hommes diabétiques et 6 851 hommes non diabétiques âgés de 51 à 59 ans ont été suivis pendant 16 ans. Après ajustement sur l'âge, la cholestérolémie, la pression systolique, le tabagisme, l'indice de masse corporelle et l'existence d'une maladie coronaire à l'inclusion, chez les hommes diabétiques par rapport aux non diabétiques le risque relatif de décès toutes causes était de 2,50 (IC à 95 % : 2,11 - 2,95) et de 2,87 (IC à 95 % : 2,31 - 3,57) pour les décès cardio-vasculaires. L'hypercholestérolémie, le tabac et une pression artérielle systolique élevée prédisaient la mortalité coronaire et la mortalité toutes causes chez les hommes diabétiques et chez les non-diabétiques. Chez les hommes diabétiques, le risque relatif de décès associé à un cholestérol > 7,2 mmol/l comparé à ceux ayant un cholestérol inférieur à 5,2 mmol/l était de 1,78 (IC à 95 % : 1,05 - 3,02). Dans cette étude, le niveau glycémique n'était pas étudié, le classement en diabétique ou non était fondé sur l'interrogatoire. Par ailleurs, il n'était pas possible de distinguer le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Cependant, les auteurs précisent que 90 % des patients diabétiques âgés de plus de 50 ans étaient atteints d'un type 2.

Dans l'étude PORT (*Patient Outcomes Research Team*), la prévalence déclarée de maladie cardio-vasculaire mesurée auprès de 1 539 patients diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 63 ans (de 31 à 91 ans) était de 51 % (46). Douze pour cent des patients déclaraient avoir seulement une maladie coronaire, 15 % déclaraient seulement une atteinte vasculaire périphérique, 5 % déclaraient seulement une maladie cérébro-vasculaire, 15 % déclaraient 2 de ces pathologies et 4 % les 3. Dans cette étude, l'âge (OR : 1,06 par année ; IC à 95 % : 1,04 - 1,08), le sexe masculin (OR : 1,41 ; IC à 95 % : 1,01 - 1,97), l'hypertension artérielle (OR : 1,52 ; IC à 95 % : 1,46 - 1,57), des antécédents de tabagisme (OR : 1,54 ; IC à 95 % : 1,49 - 1,58) et le ratio cholestérol total/HDL-cholestérol (OR : 1,17 par unité ; IC à 95 % : 1,17 - 1,18) étaient indépendamment associés à la maladie coronaire. L'âge (OR : 1,07 par année ; IC à 95 % : 1,05 - 1,09), l'indice de masse corporelle (OR : 1,05 par unité, IC à 95 % : 1,03 - 1,07), un tabagisme actuel (OR : 1,99 ; IC à 95 % : 1,23 - 3,22) et une insulinothérapie (OR : 6,46 ; IC à 95 % : 1,41 - 29,6) étaient indépendamment associés à une maladie vasculaire périphérique. L'âge (OR : 1,02 par année ; IC à 95 % : 1,00 - 1,05) et l'hypertension artérielle étaient

indépendamment associés à une maladie cérébro-vasculaire. Le niveau d'hémoglobine glyquée n'était pas associé à ces complications.

Dans l'étude UKPDS, 3 055 patients diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 52 ans, ont été suivis pendant une période médiane de 7,9 ans (51). Au départ de l'étude, les sujets ayant eu un infarctus du myocarde l'année précédente, ou ayant une angine de poitrine ou une insuffisance cardiaque étaient exclus. Pendant les 5 premières années, le ratio standardisé de mortalité n'était pas différent de celui de la population générale probablement à cause de l'exclusion initiale des sujets ayant un mauvais pronostic vital. Ensuite, le ratio standardisé de mortalité était significativement différent de celui de la population générale, en particulier chez les femmes (*tableau 18*)

Tableau 18. Ratio standardisé de mortalité (RSM) pour 5 071 patients ayant un diabète de type 2 récemment diagnostiqué comparé à la population générale* (51).

	Années depuis l'inclusion	Nombre de patients	RSM	P
Hommes	0 à < 5	2 992	0,94	0,78
	5 à < 10	2 267	1,36	< 0,001
	≥ 10	556	1,62	0,002
Femmes	0 à < 5	2 079	0,96	0,64
	5 à < 10	1 581	1,52	< 0,001
	≥ 10	409	2,42	< 0,0001

* il s'agit de la population du Royaume-Uni.

Dans cette étude, les facteurs suivants étaient indépendamment associés à la survenue d'une coronaropathie :

- l'âge ;
- le sexe masculin ;
- un cholestérol-LDL élevé ;
- un cholestérol-HDL bas ;
- une pression artérielle systolique élevée ;
- un tabagisme actuel ;

- une hémoglobine glyquée élevée.

Les mêmes facteurs étaient associés à la survenue d'un infarctus du myocarde qu'il soit fatal ou non. Dans cette même étude, après 9 ans de suivi, 3,5 % des sujets avaient eu un accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal, 1 % était décédé d'un accident vasculaire cérébral et 2,4 % avaient une insuffisance cardiaque (70).

Dans l'étude DIS menée en Allemagne (71), 1 139 patients diabétiques de type 2 âgés de 30 à 55 ans nouvellement diagnostiqués ont été suivis pendant une moyenne de $12 \pm 2,3$ ans. Les sujets ayant un mauvais pronostic vital ont été initialement exclus. Par rapport à la population générale, le risque de décès toutes causes était multiplié chez les diabétiques, par 5 chez les hommes et 7 chez les femmes. L'âge, la pression artérielle diastolique, la triglycémie et le tabagisme étaient indépendamment associés à la survenue d'un infarctus du myocarde. L'âge, le sexe, la pression systolique, la triglycémie, le tabagisme et la glycémie postprandiale étaient indépendamment associés au décès. Dans cette étude, l'indice de masse corporelle et la glycémie à jeun n'étaient associés ni au décès ni à la survenue de l'infarctus du myocarde.

La *Nurses' Health Study* (45) représente une étude de cohorte qui fait référence pour la femme. Il s'agit de l'observation pendant une moyenne de 8 ans d'une cohorte de 116 177 infirmières américaines, au départ sans pathologie cardio-vasculaire connue et âgées de 30 à 55 ans. Au sein de cette cohorte, 1 483 diabétiques de type 2 ont été identifiées. Comparées aux non-diabétiques, une hypertension artérielle a été observée chez 33,2 % des diabétiques *versus* 10,6 % chez les non-diabétiques et une hypercholestérolémie chez 10,2 % des diabétiques *versus* 2,9 %. Le diabète de type 2 a été associé à une augmentation importante du risque de morbi-mortalité coronarienne (risque relatif ajusté sur l'âge : 6,7 ; IC à 95 % : 5,3 - 8,4) et du risque d'accident vasculaire cérébral (risque relatif ajusté sur l'âge : 5,4 ; IC à 95 % : 3,3 - 9). Dans les analyses multivariées après ajustement sur les facteurs classiques de risque, le diabète demeurerait un facteur indépendant majeur de risque.

L'excès absolu du risque lié au diabète était majoré par l'association aux facteurs classiques de risque : le nombre ajusté sur l'âge des événements coronariens exprimé pour 100 000 personnes et par an a été de 478 chez les patients diabétiques fumeurs *versus* 91 chez les fumeurs non diabétiques, de 434 chez les patients diabétiques hypertendus *versus* 101 chez les hypertendus non diabétiques, de 452 chez les patients diabétiques hypercholestérolémiques *versus* 133 chez

les patients hypercholestérolémiques non diabétiques. Le risque relatif de morbi-mortalité coronarienne ajusté sur l'âge augmentait avec la durée du diabète après 15 ans d'évolution de la maladie.

La microalbuminurie était également un facteur prédictif de mortalité totale, de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires (y compris d'accident vasculaire cérébral) (72-75). Une méta-analyse (74) a montré que le risque de décès toutes causes était 2,4 fois (IC à 95 % : 1,8 - 3,1) plus important chez les patients microalbuminuriques que chez les patients normoalbuminuriques et que le risque de mortalité et de morbidité cardio-vasculaires était multiplié par 2 (IC à 95 % : 1,4 - 2,7). Il n'y a pas encore d'explication physiopathologique claire à ce phénomène mais la microalbuminurie indique probablement une atteinte vasculaire généralisée.

Ces études ont montré à la fois l'importance de la pathologie cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2 et celle des facteurs classiques de risque associés au diabète sucré à quoi s'ajoute la microalbuminurie. Nous ne reviendrons pas ici sur le rôle de l'hyperglycémie vis-à-vis du risque cardio-vasculaire détaillé au chapitre III.

Pour la prise en charge concrète des différents facteurs de risque vasculaire et la mise en œuvre des mesures de prévention, le concept de risque cardio-vasculaire global (ou absolu) est très important. On peut, pour chaque patient, le calculer grâce à des outils informatiques en cours de diffusion, à partir de certaines équations validées (du moins pour les États-Unis), notamment l'équation de Framingham (76). Il n'y a pas d'équation validée pour les populations françaises et l'équation de Framingham surestime vraisemblablement le risque cardio-vasculaire d'un Français. L'équation de Laurier (77) introduit différentes corrections à l'équation de Framingham pour tenir compte de la moindre prévalence en France qu'aux États-Unis de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Ces équations du risque (Framingham et/ou Laurier) sont jointes en *annexe 2*. Elles sont actuellement mises à la disposition du corps médical, sur Internet (<http://www.hbroussais.fr>), sur disquettes ou encore sous la forme de calculatrices.

Le concept de risque vasculaire global prend en compte, pour chaque patient, l'addition des facteurs de risque le concernant et l'amplitude de certains de ces facteurs (HTA, cholestérol). Ce concept postule que, pour un même bénéfice en risque relatif d'une mesure thérapeutique, le

bénéfice en risque absolu sera d'autant plus important que le risque vasculaire global est élevé, même si la mesure thérapeutique est dirigée contre un seul des différents facteurs de risque qui contribuent au calcul du risque global. Toutes les études d'intervention ont confirmé cette interprétation : par exemple l'emploi d'une statine (études CARE : *Cholesterol and Recurrent Events*, 4S : *the ScandinaVe Simvastatin Survival Study*, Woscops : *West of Scotland Coronary Prevention Study*) (78-80) réduit le risque relatif de morbi-mortalité coronarienne de la même façon chez les diabétiques et les non-diabétiques mais réduit davantage le risque absolu chez les diabétiques puisque ce risque était au départ plus élevé (alors même qu'on ne s'adressait pas directement dans ces études au contrôle glycémique, mais plutôt à l'amélioration du profil lipidique).

L'intérêt du concept de risque vasculaire global (ou absolu) est illustré par ce qu'on sait de l'impact du diabète sucré en fonction du sexe. Dans la plupart des études, l'excès du risque de maladie coronaire (risque relatif vs des femmes non diabétiques) est relativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes diabétiques. Cependant, le risque absolu de coronaropathie est plus élevé chez les hommes que chez les femmes diabétiques (80).

Il a été suggéré par le groupe de travail que les valeurs seuils définies ci-dessous pour la pression artérielle et les différentes fractions lipidiques soient adaptées à chaque patient après calcul de son risque vasculaire global. Le groupe de travail a considéré, en accord avec les recommandations de l'*European Society of Cardiology* (81) confirmées en 1998 par la *Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention*, qu'un risque cardio-vasculaire global $\geq 2\%$ par an justifiait en soi une intervention thérapeutique (accord professionnel).

Nombre de patients à risque vasculaire se situent entre 1,5 et 2 % par an de risque cardio-vasculaire global et peuvent tirer bénéfice d'une prise en charge active de prévention du risque. Cependant, dans l'état actuel d'une prise en charge globalement insuffisante (ou plutôt mal distribuée entre sujets à haut risque, en moyenne sous-médicalisés, et sujets à faible risque souvent surmédicalisés) et de la priorité à afficher vis-à-vis des sujets les plus à risque, le groupe a retenu la valeur seuil proposée au niveau européen.

Le groupe de travail a souhaité que, dans l'avenir, le calcul du risque cardio-vasculaire global (quelle que soit l'équation choisie) détermine seul la valeur seuil d'intervention thérapeutique et se substitue aux valeurs seuils classiques, notamment de pression artérielle et de taux

lipidiques, qui ont d'ailleurs été intégrées dans le chiffre du risque cardio-vasculaire global. Cette façon de faire apparaît néanmoins prématurée pour ne pas donner en parallèle les valeurs seuils classiques.

Recommandations :

Le suivi du patient diabétique 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, anomalie lipidique) (recommandation de 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.

IV.1. ARRET DU TABAGISME

Les différentes études de cohorte (3) ont montré que le diabète et le tabagisme étaient des facteurs de risque synergiques de développement de l'athérosclérose. Les patients diabétiques doivent être prévenus de ce risque et des mesures visant à encourager l'arrêt du tabac doivent impérativement être mises en œuvre. À cette fin, le groupe de travail recommande de se reporter à la conférence de consensus de l'ANAES « Arrêt de la consommation du tabac » (82). Un suivi régulier en consultation fait partie de ces mesures de soutien.

Recommandation :

Toutes les mesures visant à aider l'arrêt d'un tabagisme doivent impérativement être mises en œuvre.

IV.2. DEPISTAGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle contribue au risque macrovasculaire du diabète de type 2. Dans l'étude de l'UKPDS le risque cardio-vasculaire augmentait de 15 % pour chaque augmentation de la pression systolique de 10 mmHg (51). Une hypertension artérielle contribue aussi au risque de survenue et/ou de progression de la rétinopathie (83, 84) et de la néphropathie

diabétiques. Une pression systolique élevée semble être à la fois un facteur prédictif et une conséquence d'une néphropathie chez le patient diabétique de type 2. Des études ont montré que la prévalence de la microalbuminurie était plus élevée chez les patients ayant des pressions sanguines élevées, mais on ne sait pas si c'est l'élévation de la pression artérielle qui est une manifestation de la pathologie rénale ou si la microalbuminurie est la conséquence de l'élévation de la tension artérielle (85, 86). L'ensemble des études épidémiologiques (87-89) a montré que l'hypertension artérielle était plus fréquente chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, avec une prévalence en moyenne double, s'échelonnant suivant les enquêtes entre 30 et plus de 60 %. Dans l'étude française CODIAB, 45,4 % des hommes et 56,0 % des femmes avaient un traitement antihypertenseur (5).

Dans l'étude d'intervention UKPDS (90), 1 148 patients diabétiques hypertendus, âgés en moyenne de 56 ans ($56,4 \pm 8,1$), ont été randomisés en deux groupes ayant des objectifs tensionnels différents. Dans le premier groupe, l'objectif était d'atteindre des chiffres tensionnels inférieurs à 150/85 mmHg (groupe 1). Dans ce groupe, 400 patients étaient traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et 358 patients étaient traités par des β bloquants. Dans le deuxième groupe ($n = 390$), l'objectif était d'atteindre des chiffres tensionnels inférieurs à 180/105 mmHg (groupe 2) (Cf. protocole en *annexe 1*). La médiane de la durée du suivi a été de 8,4 ans.

Après 9 ans de suivi, la pression sanguine moyenne était de 144/82 mmHg dans le groupe 1 et de 154/87 mmHg dans le groupe 2 ($p < 0,0001$ pour les deux mesures). Le nombre d'événements liés au diabète était diminué de 24 % dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 ($p = 0,0046$) (*tableau 19*). Le nombre de décès liés au diabète était significativement diminué de 32 % dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 ($p = 0,019$). La réduction de la mortalité toutes causes n'était pas significative.

Tableau 19. Étude UKPDS (90). Proportion de patients ayant des événements cliniques en fonction de l'objectif tensionnel.

	Patients avec événement		Risque absolu : événements pour 1 000 patients-année		P	RR* pour traitement intensif (IC [†] à 95 %)
	Contrôle intensif (n = 758)	Contrôle modéré (n = 380)	Contrôle intensif	Contrôle modéré		
Tout événement lié au diabète	259	170	50,9	67,4	0,0046	0,76 (0,62-0,92)
Décès lié au diabète	82	62	13,7	20,3	0,019	0,68 (0,49-0,94)
Mortalité toutes causes	134	83	22,4	27,2	0,17	0,82 (0,63-1,08)
Infarctus du myocarde	107	69	18,6	23,5	0,13	0,79 (0,59-1,07)
Accident vasculaire cérébral	38	34	6,5	11,6	0,013	0,56 (0,35-0,89)
Maladie vasculaire périphérique	8	8	1,4	2,7	0,17	0,51 (0,19-1,37)
Microvasculaire	68	54	12,0	19,2	0,0092	0,63 (0,44-0,89)
Événements isolés						
Infarctus du myocarde fatal	59	42	9,8	13,8	0,10	0,72 (0,43-1,21)
Infarctus du myocarde non fatal	51	29	8,9	9,9	0,63	0,90 (0,49-1,63)
Mort subite	11	4	1,8	1,3	0,57	1,39 (0,31-6,26)
Insuffisance cardiaque	21	24	3,6	8,1	0,0043	0,44 (0,20-0,94)
Angine de poitrine	45	22	7,9	7,5	0,84	1,05 (0,54-2,06)
Accident vasculaire cérébral fatal	9	11	1,5	3,6	0,044	0,42 (0,13-1,33)
Accident vasculaire cérébral non fatal	29	26	5,0	8,9	0,029	0,56 (0,28-1,12)
Décès lié à une maladie vasculaire périphérique	1	1	0,2	0,3	0,63	0,51 (0,01-19,64)
Amputation	8	8	1,4	2,7	0,17	0,51 (0,14-1,86)
Décès dû à une maladie rénale	2	3	0,3	1,0	0,23	0,35 (0,03-3,66)
Insuffisance rénale	8	7	1,4	2,3	0,29	0,58 (0,15-2,21)
Photocoagulation rétinienne	61	47	10,2	16,6	0,023	0,65 (0,39-1,06)
Hémorragie du vitré	3	5	0,5	1,7	0,76	0,76 (0,07-7,95)
Cécité monoculaire	18	13	3,1	4,4	0,34	0,71 (0,28-1,81)
Chirurgie pour cataracte	36	14	6,2	4,7	0,35	1,34 (0,60-3,02)
Décès dû à une hyperglycémie	0	0	0,0	0,0		
Décès dû à une hypoglycémie	0	1	0,0	0,3		
Décès dû à un accident	1	1	0,2	0,3	0,63	0,51 (0,01-19,44)
Décès dû à un cancer	29	9	4,8	3,0	0,19	1,64 (0,62-4,39)
Décès dû à toute autre cause spécifique	18	10	3,0	3,3	0,62	0,92 (0,33-2,53)
Décès de cause inconnue	4	1	0,7	0,3	0,52	2,03 (0,11-36,13)

* RR : risque relatif. † IC : (intervalle de confiance) à 95 %.

Les risques de survenue d'accident vasculaire cérébral (- 44 %), de complications microvasculaires (- 37 %) étaient significativement diminués dans le groupe 1.

Parmi les patients hypertendus, le nombre de patients à traiter sur une période de 10 ans pour prévenir la survenue d'un décès lié au diabète était de 15,0 (12,1-17,9). L'analyse épidémiologique des résultats d'intervention de l'UKPDS a montré que le bon contrôle glycémique et le bon contrôle tensionnel additionnaient leur effet préventif vis-à-vis du risque des complications micro et macrovasculaires.

C'est dire si le dépistage et la prise en charge de l'hypertension artérielle sont importants dans le suivi et la prise en charge du diabète de type 2.

La mesure et les normes de la pression artérielle ont fait l'objet de recommandations par l'ANAES (91) :

- la mesure de la pression artérielle représente un acte médical fréquent qui demande du soin ;
- la méthode recommandée est la mesure clinique au cabinet médical par la méthode auscultatoire au moyen d'un sphygmomanomètre à mercure, le patient étant depuis plusieurs minutes en position assise ou couchée. Cette mesure est systématiquement répétée ;
- la définition de l'hypertension artérielle est un compromis entre les études d'observation montrant que le risque cardio-vasculaire croît régulièrement avec la pression artérielle et les essais d'intervention qui ont documenté la réversibilité partielle de ce risque sous traitement antihypertenseur. **La définition de l'hypertension artérielle retenue, comme dans les autres recommandations, est une pression artérielle systolique (PAS) habituellement ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) habituellement ≥ 90 mmHg (accord professionnel) ;**
- la récente étude HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) (92) apporte des arguments supplémentaires pour la définition d'un objectif tensionnel. Dans cet essai, 18 790 patients, de 26 pays, âgés de 50 à 80 ans, ayant une hypertension diastolique comprise entre 100 mmHg et 115 mmHg, ont été affectés de façon aléatoire dans trois groupes dont les objectifs tensionnels étaient différents : pression diastolique ≤ 90 mmHg (groupe 1), ≤ 85 mmHg (groupe 2) et ≤ 80 mmHg (groupe 3). Le suivi a été de 3 à

5 ans. Parmi ces patients, 1 501 étaient diabétiques. L'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs diminuait en fonction de l'objectif tensionnel. Dans le groupe 3 (≤ 80 mmHg), le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs était divisé par 2 par rapport au groupe 1 (≤ 90 mmHg) (*annexe 3*). La mortalité cardio-vasculaire était également plus faible chez les patients du groupe 3 par rapport à ceux du groupe 1.

Cette étude représente un argument important pour recommander un objectif tensionnel de 130-80 mmHg ou moins chez le diabétique hypertendu traité. Dans les recommandations de la *Veterans Health Administration* et de l'ADA (1, 2), l'objectif tensionnel était de 130-85 mmHg. Mais la définition de l'hypertension artérielle, c'est-à-dire les valeurs à partir desquelles un traitement peut (ou doit) être envisagé, repose sur les chiffres de 140-90 mmHg validés dans la population générale. Ces chiffres sont appliqués au diabète par défaut, en l'absence d'études spécifiques chez les patients diabétiques concernant le niveau tensionnel impliquant de traiter.

- le groupe recommande la mesure de la pression artérielle à chaque visite ou consultation.

L'hypertension artérielle observée en cas de diabète de type 2 est dans la plupart des cas une hypertension essentielle et/ou associée à une néphropathie. La recherche systématique d'une cause identifiable d'hypertension artérielle (Cushing, phéochromocytome, acromégalie, syndrome de Conn...) n'est pas recommandée en l'absence de signes d'orientation après l'interrogatoire et l'examen clinique. Le diabète de type 2, a fortiori quand il est associé à de nombreux autres facteurs de risque vasculaire, représente une situation à risque qu'une hypertension artérielle soit de nature rénovasculaire. Le groupe de travail a recommandé (accord professionnel) d'être vigilant vis-à-vis de cette éventualité étiologique, en particulier lorsque est envisagée la prescription d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (risque d'aggravation d'une insuffisance rénale, dans cette étiologie) lorsque existe une autre atteinte vasculaire de type athéromateux et/ou en cas d'HTA sévère résistante à une quadrithérapie et/ou en cas d'insuffisance rénale.

Le traitement et le suivi du patient diabétique hypertendu n'étaient pas l'objet de ce travail.

Recommandations :

La pression artérielle doit être mesurée à chaque consultation.

La définition de l'hypertension artérielle est la même que chez le non-diabétique : PAS habituellement ≥ 140 mmHg et/ou PAD habituellement ≥ 90 mmHg (accord professionnel).

IV.3. DEPISTAGE DES ANOMALIES LIPIDIQUES

IV.3.1. Pourquoi mesurer ?

Les anomalies lipidiques représentent un facteur important de risque cardio-vasculaire dans la population générale et chez le diabétique de type 2. Haffner a publié une revue critique exhaustive des principales études publiées concernant les dyslipidémies du diabétique (80). Les anomalies lipidiques le plus souvent observées dans le diabète de type 2 (caractérisant non seulement le diabète sucré mais aussi le syndrome dit métabolique) étaient une augmentation des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol, du moins par comparaison à des populations non diabétiques. En moyenne, les taux de LDL-cholestérol ne sont pas différents entre une population diabétique et non diabétique appariée par le poids. La prévalence d'une hypertriglycéridémie franche est certes augmentée par la présence d'un diabète sucré mais elle reste minoritaire : 19 % des patients diabétiques *versus* 9 % des patients non diabétiques de l'étude de Framingham avaient un taux de triglycérides $> 2,7$ mmol/l. Quarante-vingt-dix pour cent des patients ont un taux de triglycérides < 4 g/l (4,5 mmol/l). Différentes données expérimentales suggèrent des anomalies qualitatives des lipoprotéines au cours du diabète sucré (prépondérance des petites LDL denses, glycation et/ou oxydation des lipoprotéines...) qui en augmenteraient l'athérogénicité à niveau quantitatif égal.

Les études d'observation de cohortes, notamment le MRFIT (44) et la *Nurses' Health Study* (45), ont bien montré le rôle aggravant d'une augmentation du cholestérol sur le risque cardio-vasculaire des diabétiques. Certes, on ne dispose pas de données d'essais randomisés contrôlés de prévention primaire de la pathologie cardio-vasculaire par le traitement des anomalies du LDL-cholestérol s'adressant spécifiquement aux patients diabétiques de type 2. Cependant, de

nombreux essais ont été réalisés dans la population générale montrant une diminution de la fréquence des accidents cardio-vasculaires dans le groupe traité par les hypocholestérolémiants. Ces résultats peuvent a priori être extrapolés aux patients diabétiques. En effet, des essais de prévention secondaire dans la population générale, après infarctus du myocarde, ont montré l'efficacité des hypocholestérolémiants (du moins des statines) sur le risque de récurrence : les analyses post-hoc ont montré des résultats similaires voire meilleurs, pour la morbidité coronarienne mais aussi vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral, dans les sous-groupes des patients diabétiques. Dans l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (79) dont l'objectif était de réduire le cholestérol et la mortalité coronarienne après infarctus du myocarde, 4 444 sujets ont été suivis pendant une moyenne de 5,4 ans. Les sujets inclus dans cette étude avaient un LDL-cholestérol relativement élevé à l'inclusion (1,85 g/l) et les patients ayant une hypertriglycémie étaient exclus. Une analyse post-hoc portant sur 202 sujets diabétiques a montré que le traitement réduisait significativement le risque ultérieur d'événements coronaires ($p = 0,002$). La réduction de ce risque chez les patients diabétiques était de 55 %, plus importante que chez les patients non diabétiques (32 %). Bien que la réduction de la mortalité totale n'était pas statistiquement significative ($p = 0,087$), elle était plus importante que chez les non diabétiques (80). Dans l'étude CARE (93), autre essai de prévention secondaire, les sujets avaient un LDL-cholestérol plus bas (en moyenne 1,39 g/l). Une analyse post-hoc portant sur 586 sujets diabétiques a montré qu'un traitement par 40 mg de pravastatine était associé à une diminution de 25 % des événements cardio-vasculaires majeurs ($p = 0,05$) ce qui était similaire à la réduction de 23 % observée chez les non-diabétiques ($p < 0,001$).

Ces résultats associés aux données d'enquêtes épidémiologiques montrant une surmortalité des diabétiques faisant un infarctus du myocarde suggèrent qu'un traitement agressif visant à diminuer le LDL-cholestérol (ou d'une manière plus générale, un traitement par une statine dont les mécanismes d'action ne se limitent peut-être pas à leur effet hypolipidémiant) en prévention primaire pourrait être bénéfique chez le patient diabétique. L'étude AFCAPS (94) va dans ce sens. Cette étude de prévention primaire par la lovastatine (20-40 mg par jour) a inclus 5 608 hommes et 997 femmes indemnes à l'inclusion d'une pathologie cardio-vasculaire

connue. Leur bilan lipidique à l'inclusion était caractérisé par un taux de cholestérol total ($2,21 \pm 0,21$ g/l), et de LDL-cholestérol ($1,50 \pm 0,17$ g/l) dans la moyenne aux États-Unis et un taux de HDL-cholestérol ($0,36 \pm 0,05$ g/l) en dessous de cette moyenne. Le taux de triglycérides était de $1,58 \pm 0,76$ g/l. Ces patients ont été randomisés entre lovastatine et placebo et suivis en moyenne 5,2 années. La morbi-mortalité coronarienne a été réduite de 37 % (risque relatif : 0,63 ; IC : 1,50 - 0,79 ; $p < 0,001$) dans le groupe traité. Il y avait 155 patients diabétiques de type 2 parmi les patients inclus et l'analyse post-hoc de ce petit groupe n'objectivait pas de différence par rapport à l'ensemble de la population.

L'hypertriglycéridémie est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant chez le diabétique de type 2. Les arguments sont physiopathologiques et épidémiologiques. Le *tableau 20* donne les résultats à peu près concordants de nombreuses études de cohortes

Tableau 20. L'hypertriglycéridémie : facteur prédictif d'événements coronariens et de mortalité chez les patients diabétiques de type 2.

Auteurs	Nombre de patients	Durée de l'étude (an)	L'hypertriglycéridémie facteur prédictif	
			événement coronarien	mortalité coronarienne
Fontbonne, 1989 (58)	943	11	non déterminé	oui
Laakso, 1993 (95)	313	7	oui	oui
Hanefeld, 1997 (71)	994	11	oui	oui
Haffner, 1998 (93)	1 059	7	oui	oui

Comme pour le non-diabétique, il n'est pas aisé de différencier dans nombre d'études de cohortes le rôle prédictif de l'hypertriglycéridémie d'une part, et/ou de la baisse du HDL-cholestérol d'autre part vis-à-vis du risque vasculaire. Un taux bas du HDL-cholestérol a été identifié comme étant le facteur prépondérant de prédiction de survenue d'événements coronariens dans la cohorte de 313 patients diabétiques de type 2 suivis 7 ans, publiée par Laakso (95).

La corrélation entre le taux des triglycérides et le risque cardio-vasculaire chez les diabétiques de type 2 dans des études de cohortes n'a pas valeur de preuve formelle de causalité et ne signifie donc pas qu'on va réduire nécessairement le risque cardio-vasculaire du diabétique en

faisant baisser la triglycéridémie. On ne dispose pas d'études d'intervention en prévention secondaire chez le diabétique dirigées préférentiellement vers les triglycérides par l'usage d'un fibraté. En prévention primaire, la *Helsinki Heart Study* utilisant le gemfibrozil (96) a observé une réduction du risque relatif de survenue d'événements coronariens mais était sans effet sur la mortalité. Cette réduction du risque relatif était de 60 % dans l'analyse post-hoc du sous-groupe de 135 diabétiques, différence non significative.

En résumé, le groupe souligne qu'existe dans la plupart des études d'observation une corrélation entre hypertriglycéridémie et risque cardio-vasculaire du patient diabétique de type 2. Le groupe souligne qu'il s'agit d'un argument indirect en faveur d'une réduction du taux des triglycérides d'autant que cet argument épidémiologique vient s'ajouter à différents arguments théoriques issus des données expérimentales. Le groupe de travail estime néanmoins que l'intérêt d'une réduction du taux des triglycérides pour prévenir la survenue des complications cardio-vasculaires de la maladie n'a pas été démontré.

IV.3.2. Quel bilan lipidique effectuer et à quel rythme ?

Compte tenu des données du chapitre précédent, un suivi régulier du bilan lipidique apparaît nécessaire chez le diabétique de type 2.

L'*American Diabetes Association* recommande le dosage annuel à jeun du cholestérol, des triglycérides, du HDL-cholestérol et le calcul du LDL-cholestérol. Les résultats limites ou anormaux doivent être confirmés par une deuxième mesure (2). Pour la *Veterans Health Administration*, il est recommandé de doser à jeun le cholestérol total, les triglycérides, le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol (1). Vijan et al. recommandent un dosage annuel à jeun du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides (3). Le dosage du LDL-cholestérol plutôt que son calcul est préférable sans être obligatoire (sauf si triglycérides > 4,5g/l) car le calcul du taux de LDL-cholestérol par la formule de Friedwald n'est pas d'une bonne fiabilité chez les diabétiques de type 2 et chez les sujets hypertriglycéridémiques (80).

Recommandation :

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 triglycéride < 4,5 g/l) du LDL-cholestérol.

Le traitement de la dyslipidémie du diabétique n'était pas l'objet de ce travail, ni le rythme des bilans lipidiques à effectuer chez le diabétique ayant des anomalies lipidiques.

IV.3.3. Définition d'une anomalie lipidique justifiant une intervention thérapeutique chez le diabétique de type 2

Le groupe s'est déterminé à partir des recommandations de l'ANDEM concernant les hypolipémiants (97). Il les a adaptées au diabète de type 2 non compliqué en tenant compte de la littérature scientifique publiée depuis la rédaction de ces recommandations.

La diététique est une part importante du traitement du patient diabétique quel que soit son profil lipidique. En cas d'hypertriglycéridémie, il faut rechercher une prise excessive d'alcool et recommander le cas échéant son arrêt.

Les recommandations et références sur les hypolipémiants de l'ANDEM (97) indiquaient comme valeur seuil d'instauration du traitement médicamenteux une valeur de LDL-cholestérol $\geq 1,90$ g/l (4,9 mmol/l) en présence de diabète. En présence d'un deuxième facteur de risque de maladie coronaire, y compris l'âge, ce seuil était une valeur de LDL-cholestérol $\geq 1,60$ g/l (4,1 mmol/l). Les facteurs de risque considérés étaient les suivants :

- 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 maladie coronaire précoce (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 (pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours) ;
- HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (0,9 mmol/l).

Le groupe s'est limité au suivi du diabète de type 2 non compliqué et n'a donc pas considéré les patients ayant des antécédents personnels d'atteinte cardio-vasculaire. Il retient, dans l'état actuel de la littérature et pour les mêmes raisons que le groupe de travail de l'ANDEM, le LDL-cholestérol comme paramètre de définition du seuil d'intervention thérapeutique. En cas d'hypertriglycéridémie, le traitement initial consiste en l'amélioration du contrôle glycémique en combinant exercice physique, changement diététique et, éventuellement hypoglycémifiants oraux ou insulinothérapie.

L'hypertriglycéridémie > 2 g/l (2,25 mmol) ne représente pas, à la différence du LDL-cholestérol, un paramètre utilisé pour définir un seuil d'intervention thérapeutique, mais elle représente chez le diabétique de type 2 un facteur de risque, que le groupe de travail ajoute à la liste ci-dessus. Le groupe ajoute aussi à cette liste la présence d'une microalbuminurie.

Les recommandations récentes de l'ADA (2) concernant les dyslipidémies du diabétique sont représentées dans le *tableau 21*.

Tableau 21. Risque cardio-vasculaire en fonction du bilan lipidique (2).

Risque	LDL-cholestérol	HDL-cholestérol	Triglycérides
élevé	≥130	< 35	≥ 400
modéré	100 -129	35 - 45	200 - 399
bas	< 100	> 45	< 200

Les valeurs sont exprimées en mg/100 ml.

Il apparaît justifié, au vu des études d'intervention comme l'étude AFCAPS (94), de retenir une valeur de LDL-cholestérol $\geq 1,30$ g/l (après mise en œuvre des mesures diététiques appropriées et des mesures thérapeutiques visant à obtenir le meilleur contrôle glycémique possible) comme justifiant une intervention thérapeutique, en tout cas lorsque existent deux autres facteurs de

risque chez des hommes de plus de 45 ans ou des femmes de plus de 55 ans et/ou lorsque le calcul du risque vasculaire global montre un chiffre ≥ 2 % par an.

C'est après prise en compte de ces différentes considérations que le groupe de travail propose les valeurs du *tableau 22* qui adapte au diabétique de type 2 le tableau correspondant des recommandations précédentes de l'ANDEM (97).

Recommandation :

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.

Tableau 22. Définition des anomalies du LDL-cholestérol* justifiant une intervention médicamenteuse chez le patient 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, y compris l'âge	$\geq 1,30$ (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	
<ul style="list-style-type: none"> • 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	
<ul style="list-style-type: none"> • HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,6 mmol/l) ; soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque. 	

* valeur du LDL-cholestérol calculée (si triglycérides $< 4,5$ g/l) ou mieux directement mesurée.

Il n'appartenait pas au groupe de travail de définir quel type d'hypolipédiant doit être proposé, ni les valeurs cibles des taux lipidiques à atteindre sous traitement.

V. QUEL EST LE SUIVI A RECOMMANDER POUR DEPISTER LES COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2 ET EN PREVENIR LA SURVENUE ?

L'ensemble des complications doit être recherché dès le diagnostic du diabète. Le début de la maladie est souvent inconnu et les complications peuvent être présentes dès le diagnostic. Lorsqu'une complication est découverte lors du suivi, les autres complications doivent être recherchées.

V.1. COMPLICATIONS OCULAIRES

V.1.1. Pourquoi et quand dépister les complications oculaires du diabète ?

La rétinopathie diabétique est une cause majeure de malvoyance (acuité visuelle comprise entre 1/10 et 3/10 après correction optique maximale) et de cécité dans les pays développés. Même si le risque de développer une rétinopathie proliférante sévère est plus important pour un diabétique de type 1 que pour un diabétique de type 2, le nombre beaucoup plus grand de diabétiques de type 2 et la fréquence de l'œdème maculaire expliquent que le diabète de type 2 soit responsable de la plupart des malvoyances et/ou des cécités attribuables au diabète sucré (98).

La rétinopathie diabétique peut prendre différentes formes. La rétinopathie non proliférante est caractérisée par des microanévrismes, des hémorragies rétinienne et des exsudats lipidiques n'entraînant généralement pas de troubles visuels sauf si les exsudats lipidiques sont situés dans la région maculaire. Elle peut progresser vers la rétinopathie proliférante caractérisée par la formation de néovaisseaux rétinien qui peut conduire à la cécité par hémorragie intravitréenne ou décollement rétinien. Un œdème maculaire peut également se développer, associé ou non à une rétinopathie dans sa forme proliférante ou non proliférante, et entraîner une perte visuelle.

Dès le diagnostic du diabète de type 2, la rétinopathie diabétique peut être présente, évoluant depuis longtemps à bas bruit. Dans la cohorte des 5 102 patients diabétiques de type 2, récemment diagnostiqués de l'UKPDS, la prévalence de la rétinopathie a été évaluée chez 2 964 patients âgés de 36 à 65 ans (83). La prévalence de la rétinopathie était de 39 % chez les hommes et de 35 % chez les femmes au moment du diagnostic du diabète, 19 % des hommes et 20 % des femmes n'avaient que des microanévrismes à un seul œil.

En France, une étude de prévalence auprès de 427 diabétiques de type 2 diagnostiqués après plus d'un an (étude CODIAB) (5) a montré que 29,7 % étaient atteints d'une rétinopathie non proliférante et 3,3 % d'une rétinopathie proliférante. De plus, un œdème maculaire était présent chez 5,6 % d'entre eux. Le risque de survenue d'une rétinopathie augmente avec l'âge et avec la durée du diabète (99). Dans l'étude UKPDS si la prévalence de la rétinopathie ne variait pas avec l'âge au moment du diagnostic, le risque de développement d'une rétinopathie sur un suivi de 6 ans augmentait significativement avec l'âge (100).

Dans l'étude WESDR (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*), l'incidence à 10 ans d'apparition d'une rétinopathie était de 79 % chez les diabétiques de type 2 sous insulinothérapie et de 67 % chez les diabétiques non traités par insuline (36). Le *tableau 23* montre l'incidence annuelle de la rétinopathie ou de la progression vers la rétinopathie proliférante dans cette cohorte suivie pendant 10 ans.

Tableau 23. Incidence annuelle moyenne d'apparition d'une rétinopathie ou de la progression vers une rétinopathie proliférante (36).

	Périodes	Avec insuline		Sans insuline	
		Sujets à risque	%	Sujets à risque	%
Incidence annuelle de rétinopathie	4 premières années	146	14,8	301	10,2
	6 prochaines années	47	14,8	146	10,1
Progression annuelle vers la rétinopathie proliférante	4 premières années	417	2,0	487	0,6
	6 prochaines années	210	3,2	269	1,3

Il convient cependant de rappeler que, pour un patient donné, le risque cumulé sur la vie non de rétinopathie mais de cécité demeure modeste pour le diabète de type 2, en partie en raison de l'âge au moment du diagnostic. La modélisation appliquant au diabète de type 2 les données du

DCCT (19) donne un chiffre de 2,6 % pour un patient dont le diabète était diagnostiqué à 50 ans et mal équilibré et de 0,5 % pour un diabétique mal équilibré dont le diabète était diagnostiqué à 65 ans.

La présence d'une rétinopathie est fréquemment associée à une atteinte rénale (84, 101, 102). L'association avec l'hypertension artérielle ou avec le tabac est plus discutée (101).

Les patients diabétiques peuvent être atteints d'autres pathologies oculaires en particulier la cataracte et le glaucome. Dans l'étude UKPDS, une cataracte a été diagnostiquée chez 3,8 % des diabétiques suivis pendant 9 ans (70).

V.1.2. Comment prévenir les complications oculaires du diabète ?

La prévention primaire de la rétinopathie diabétique repose sur le contrôle glycémique et sur le contrôle d'une hypertension artérielle.

La survenue d'une rétinopathie est fortement associée à un mauvais contrôle glycémique. L'étude du DCCT (19) l'a clairement démontré pour le diabète de type 1 et les arguments permettant d'appliquer au diabète de type 2 les leçons du DCCT pour les complications spécifiques, notamment la rétinopathie, ont été développés au chapitre III. En ce qui concerne spécifiquement le diabète de type 2, une étude auprès de 240 diabétiques de type 2 a montré que la valeur moyenne de l'HbA1c (valeur normale 3,2 - 6,8 %) sur 5 ans était de $6,1 \pm 1,0$ chez les patients sans rétinopathie, de $6,5 \pm 0,9$ chez les patients avec une rétinopathie non proliférante et de $7,6 \pm 0,6$ chez les patients avec une rétinopathie proliférante (84). L'étude UKPDS a confirmé ces résultats (83).

L'essai contrôlé de l'UKPDS (4) a montré qu'un bon contrôle glycémique (*tableau 8*) et/ou d'une HTA (*tableau 19*) pouvait diminuer le risque de survenue de rétinopathie. Dans le groupe de contrôle glycémique intensif, le nombre de photocoagulations rétiniennes était diminué de 29 % ($p = 0,003$) (*tableau 8*) par rapport au groupe conventionnel. La progression de la rétinopathie était également significativement plus faible dans le groupe intensif. Le risque de chirurgie pour cataracte était diminué de 24 % dans le groupe intensif ($p = 0,046$) (*tableau 8*). En revanche, il n'a pas été mis en évidence de diminution significative du risque de cécité

monoculaire ni d'hémorragie du vitré dans le groupe intensif. Cela peut s'expliquer par la relative rareté de ces événements, par un suivi insuffisamment long ou plus probablement par la diminution des lésions rétiniennees ou par la diminution de la cécité après photocoagulation. Parmi les patients hypertendus de la cohorte UKPDS (90), un contrôle tensionnel strict diminuait significativement le nombre de photocoagulations rétiniennees (- 35 %, p = 0,023) (*tableau 19*), la progression de la rétinopathie (- 34 %, p = 0,004 sur un suivi médian de 7,5 ans) ainsi que la détérioration de l'acuité visuelle (- 47 %, p = 0,004).

La prévention secondaire repose sur le dépistage précoce des lésions rétiniennees, suivi d'un traitement adapté. Un certain nombre d'arguments sont en faveur du dépistage précoce de la rétinopathie diabétique : l'histoire de la maladie est bien connue, il y a un délai entre le début des symptômes dépistables et la perte visuelle. La photocoagulation est préventive. Par contre, la photocoagulation ne permet plus de traiter la cécité.

V.1.3. Examens à pratiquer pour le dépistage précoce de la rétinopathie diabétique

Chaque patient diabétique doit être l'objet d'une surveillance ophtalmologique régulière.

V.1.3.1. MODALITES DE L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE DU DIABETIQUE

Réalisé par l'ophtalmologiste, l'examen oculaire du diabétique comprend :

- l'analyse des symptômes visuels ;
- la mesure de l'acuité visuelle avec correction optique ;
- la mesure de la pression intraoculaire (recherche de glaucome) ;
- l'examen de l'iris et du cristallin (recherche de rubéose et de cataracte) ;
- l'examen du vitré ;
- l'examen du fond d'œil après dilatation pupillaire. La biomicroscopie du fond d'œil est impérative. Elle se fait à l'aide d'une lentille d'examen avec ou sans contact cornéen. L'examen du fond d'œil doit être complet, et comprendre l'analyse soigneuse de la région maculaire, de la papille et de la rétine périphérique. L'emploi du filtre vert de la lampe à fente facilite la détection précoce des anomalies.

V.1.3.2. TECHNIQUES COMPLEMENTAIRES

L'angiographie à la fluorescéine est indispensable lorsqu'il existe une rétinopathie diabétique mais n'a pas d'indication pour le suivi du diabète de type 2 sans complications réiniennes, même si l'étude du DCCT a observé que les résultats de la photographie stéréoscopique et de l'angiographie à la fluorescéine étaient concordants (101). Si l'angiographie à la fluorescéine est plus sensible que la biomicroscopie, elle ne découvre, par rapport à cet examen, que des lésions supplémentaires minimales. De plus, il existe un risque potentiel de réaction d'hypersensibilité. Ces complications sont très rares, mais un décès intervient dans 1 cas sur 222 000 patients et des séquelles médicales dans 1 cas sur 2 000 (101). L'angiographie à la fluorescéine pourra cependant trouver une indication ponctuelle chez certains patients où l'ophtalmoscopie est insuffisamment contributive : anomalie rétinienne associée à une dégénérescence maculaire liée à l'âge, cataracte débutante, ou encore après chirurgie de la cataracte en cas de suspicion d'œdème maculaire ou de syndrome d'Irvine-Gass (œdème maculaire après chirurgie sur le cristallin).

De nombreuses études ont été réalisées pour estimer la sensibilité et la spécificité des examens disponibles ou encore selon le type d'examineur possible (médecin généraliste, diabétologue, ophtalmologiste) (103). Les données groupées de ces études ont montré que les ophtalmologistes avaient une meilleure sensibilité que les médecins généralistes ou les diabétoles pour le diagnostic de la rétinopathie diabétique (sensibilité de 65 % ; IC : 38-93 *versus* 56 % ; IC : 44-68). Quels que soient le type d'examineur et le test utilisé, la spécificité est bonne, dépassant le plus souvent 90 %. L'ophtalmoscopie réalisée par un ophtalmologiste, qu'elle soit directe ou indirecte, a une mauvaise sensibilité quand elle est comparée à la photographie stéréoscopique. Pour les auteurs de cette revue de la littérature, l'examen par un ophtalmologiste, fondé sur une ophtalmoscopie indirecte à l'aide d'une lampe à fente, est l'examen de référence le plus pragmatique, d'autant plus qu'il sert également d'examen de confirmation avant de prendre la décision de traiter ou de ne pas traiter.

V.1.3.3. RYTHME DU SUIVI OPHTHALMOLOGIQUE DU DIABÉTIQUE DE TYPE 2 NON COMPLIQUÉ

L'étude WESDR (104) a montré que le risque de développer une rétinopathie proliférante était faible en l'absence de rétinopathie à un premier examen. Seuls 2 patients sur 474, sans rétinopathie lors du premier examen, avaient développé une rétinopathie proliférante lors d'un suivi de 4 ans. Ces données suggèrent que les diabétiques de type 2 sans rétinopathie à un premier examen pourraient attendre 4 ans avant le prochain dépistage (101).

Cependant, cette étude a été réalisée dans des conditions optimales, en utilisant un examen de référence et en suivant correctement les patients. De plus, une stratification du rythme de suivi en fonction d'un risque initial n'a pas encore été validée par des essais contrôlés.

Le groupe de travail a recommandé un examen ophtalmologique une fois par an comme dans les recommandations de l'ADA (2) et pour les mêmes raisons : il est sans doute possible, encore que non démontré en routine clinique, d'espacer davantage le suivi ophtalmologique du diabétique de type 2 sans complication rétinienne mais le risque, à vrai dire non évalué, que nombre de patients ne soient plus du tout suivis (ou très rarement) en cas d'espacement important des consultations ophtalmologiques introduit une incertitude supplémentaire.

Recommandations :

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 à la fluorescéine 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.

V.2. DEPISTAGE ET PREVENTION DES COMPLICATIONS RENALES

La néphropathie diabétique évolue progressivement d'une phase précoce caractérisée par des anomalies fonctionnelles de la fonction rénale (hyperfiltration glomérulaire, excrétion

augmentée de l'albumine...) à une phase de néphropathie lésionnelle, avec protéinurie persistante : cette dernière peut évoluer vers l'insuffisance rénale.

Les différentes variétés de néphropathie, autres que la glomérulopathie diabétique spécifique, peuvent être observées chez le diabétique de type 2, d'autant qu'il s'agit d'un sujet âgé à risque vasculaire.

Le suivi du diabétique de type 2 dans le domaine néphrologique aura donc pour objectif le dépistage d'une atteinte rénale chez le diabétique (et non pas le dépistage de la seule néphropathie diabétique).

V.2.1. Atteinte rénale chez le diabétique de type 2 : les principales données de la littérature

V.2.1.1. ÉPIDEMIOLOGIE

Le diabète est devenu la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aux États-Unis, au Japon et dans certains pays d'Europe en raison de l'augmentation de la prévalence du diabète notamment de type 2, d'une meilleure espérance de vie des patients diabétiques et de la prise en charge de ces patients en dialyse. Aux États-Unis, la néphropathie diabétique représente un tiers des causes d'insuffisance rénale chronique (2). En France, une étude réalisée en 1995 auprès des centres de dialyse n'en faisait pas la première cause d'insuffisance rénale et a montré que la prévalence du diabète pour l'ensemble des patients dialysés était de 14,2 % (105). Cette prévalence était plus importante dans les Dom-Tom (25,7 %) qu'en France métropolitaine. Quatre-vingt-sept pour cent des patients diabétiques avaient un diabète de type 2, montrant une progression par rapport à une enquête similaire menée en 1982. Parmi les diabétiques de type 2, 68 % avaient une néphropathie diabétique et 32 % d'autres néphropathies.

Ce chiffre illustre l'importance clinique du concept d'atteinte rénale chez le diabétique de type 2 sans se restreindre à la seule glomérulopathie diabétique. En dehors de la néphropathie diabétique, d'autres causes d'insuffisance rénale sont en effet possibles, et fréquentes, chez le diabétique de type 2 en raison de l'âge des patients, souvent âgés, de la prévalence de l'hypertension artérielle et, d'une manière plus générale, parce qu'il s'agit de patients à risque vasculaire global très augmenté. Il convient d'insister particulièrement sur l'augmentation du

risque d'atteinte rénovasculaire chez le diabétique de type 2. Une étude (106) réalisée à partir d'une série de 5 194 autopsies après décès en milieu hospitalier a estimé que la prévalence de la sténose de l'artère rénale était de 8,3 % (IC à 95 % : 6,8 - 9,9) chez les patients diabétiques ; chez les patients diabétiques et hypertendus, cette prévalence était de 10,1 % (IC à 95 % : 8,0 - 12,2 %) soit 10 fois plus que celle observée chez les patients non diabétiques et non hypertendus. Par ailleurs, la présence d'une hypertension artérielle peut aggraver une néphropathie diabétique existante (2).

V.2.1.2. MICROALBUMINURIE ET PROTEINURIE

La néphropathie diabétique débute par ce qu'il est convenu d'appeler microalbuminurie (albuminurie > 30 mg/24 h ou 20 µg/min) (*tableau 24*) qui définit une néphropathie incipiens. Ce terme est exclusivement quantitatif et désigne en fait une protéinurie (et pas seulement de l'albumine) peu importante et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure car insuffisamment sensibles. La néphropathie patente est définie par une protéinurie supérieure à 300 mg/24 h (200 µg/min) (*tableau 24*). Cette dernière est parfois appelée à tort macroalbuminurie, terme impropre qu'il convient d'éviter. Les anomalies doivent être validées sur plusieurs dosages. Les méthodes d'évaluation de l'albumine urinaire seront analysées au chapitre suivant.

Tableau 24. Définitions des anomalies de l'albuminurie et/ou de la protéinurie (2).

	24 heures (mg/24 h)	Échantillon d'urine (spot) (µg/mg)	Recueil sur 4 heures (µg/min)
Albuminurie normale	< 30	30 µg/mg créatinine	< 20
« Microalbuminurie »	30 - 300	30 - 300 µg/mg créatinine	20 - 200
Protéinurie	> 300	> 300 µg/mg créatinine	> 200

En raison de la variabilité de l'excrétion urinaire de l'albumine, deux des trois examens réalisés pendant une période de 3 à 6 mois doivent être positifs avant de considérer que l'albuminurie est pathologique. Avoir fait de l'exercice dans les 24 heures, avoir une infection, de la fièvre, une insuffisance cardiaque, une hyperglycémie importante ou une hypertension peuvent augmenter l'excrétion urinaire d'albumine (2).

Chez un diabétique, une microalbuminurie ou une protéinurie > 300 mg/24 h ne sont pas spécifiques d'une glomérulopathie diabétique. La microalbuminurie est un marqueur d'atteinte rénale, non spécifique de la glomérulopathie diabétique et qui peut s'observer pour d'autres atteintes rénales chez le diabétique. Elle peut être associée notamment à une néphro-angiosclérose si le patient est hypertendu.

La microalbuminurie et/ou la protéinurie peuvent être présentes dès le diagnostic du diabète, comme les autres complications du diabète de type 2. La prévalence de la microalbuminurie mesurée en France chez 5 572 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués était de 29,6 % (107). Dans l'étude CODIAB, sur 427 diabétiques de type 2, 22 % avaient une microalbuminurie, 6 % une protéinurie et 3 % une insuffisance rénale (la fonction rénale n'a pas pu être déterminée pour 10 % de patients) (5). Une autre étude française, chez 2 024 patients diabétiques non insulinotraités et suivis par leur médecin généraliste, trouve des résultats similaires (108). Dans la cohorte UKPDS, la prévalence de la microalbuminurie était de 10,6 % au moment du diagnostic (100).

La signification, notamment pronostique, d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 n'est pas univoque : il s'agit surtout d'un marqueur du risque cardio-vasculaire, à un moindre degré d'un marqueur d'évolution néphrologique. Les travaux démontrant un lien entre micro et/ou protéinurie et risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire ont été analysés au chapitre IV. Ce chapitre se limitera à l'analyse de la littérature dans le domaine néphrologique. Une étude transversale auprès de 933 patients a cherché les facteurs associés à l'excrétion urinaire d'albumine (109). L'élévation de l'excrétion urinaire d'albumine était liée à l'hypertension artérielle systolique, à l'indice de masse corporelle, à une insulinothérapie et au tabagisme, autrement dit à différents marqueurs de gravité et/ou de mauvais pronostic de la maladie. La créatininémie était significativement plus élevée chez les patients protéinuriques ($1,2 \pm 0,01$ mg/dl) que chez les patients normoalbuminuriques ($1,1 \pm 0,02$ mg/dl) ou chez les patients microalbuminuriques ($1,1 \pm 0,04$ mg/dl).

Une autre étude a montré l'absence de différence de filtration glomérulaire entre patients normoalbuminuriques et patients microalbuminuriques (110). Chez les patients hypertendus, la

microalbuminurie est cependant prédictrice d'une baisse de la filtration glomérulaire (110). Soixante-douze patients diabétiques de type 2 hypertendus ont été suivis pendant une période moyenne de 22 mois. La filtration glomérulaire des 21 sujets ayant une microalbuminurie au départ avait significativement plus diminué que celle des 51 sujets ayant une normoalbuminurie ($- 10 \pm 19$ ml/min *versus* $+4 \pm 17$ ml/min, $p = 0,0022$). D'une manière générale, on observe différents facteurs de comorbidité associés à la microalbuminurie, hypertension artérielle, anomalies lipidiques, tabagisme... Le traitement éventuel de ces facteurs limite les conclusions qu'on peut tirer des études concernant le rôle prédictif de la présence d'une microalbuminurie vis-à-vis du risque d'insuffisance rénale. À cet égard, les études concernant le diabète de type 1 et le diabète de type 2 objectivent des différences importantes.

Avoir une microalbuminurie est prédictif de la survenue d'une protéinurie, sa valeur prédictive positive est cependant faible, de 22 % (IC à 95 % : 13 - 33) sur un suivi de 9 ans (72).

Dans l'étude WSDR, 398 diabétiques sous insulinothérapie, 441 diabétiques non traités par insuline et 180 patients non diabétiques ont été suivis pendant 4 ans. Les patients ayant une protéinurie étaient exclus. À la fin du suivi, une protéinurie était observée chez 17,3 % des diabétiques traités par insuline dont 1 était en dialyse, chez 10,7 % des diabétiques non traités par insuline dont 1 était en dialyse et chez 1,7 % des témoins. Chez les diabétiques, la survenue d'une protéinurie était positivement associée avec la durée du diabète, le nombre de paquets-année de cigarettes, l'hémoglobine glyquée, l'utilisation de diurétiques et de vasodilatateurs et était négativement associée à l'indice de masse corporelle (111).

Une protéinurie persistante s'accompagne d'un déclin de la filtration glomérulaire et d'un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (73, 86).

Au total, dans une littérature hétérogène et qui ne comporte pas des études d'un niveau de preuve élevé, il apparaît globalement les données suivantes :

- la présence d'une microalbuminurie est associée à différents facteurs de mauvais pronostic du diabète sucré, dans tous les domaines notamment vis-à-vis du risque cardio-vasculaire ;
- la présence d'une microalbuminurie chez le diabétique de type 2 est (faiblement) prédictrice de la survenue d'une protéinurie ;

- l'existence d'une protéinurie est prédictrice du risque d'insuffisance rénale ;
- mais le lien entre microalbuminurie et risque ultérieur d'insuffisance rénale, a priori logique bien que faible compte tenu des données précédentes, n'est pas démontré dans le diabète de type 2, peut-être à cause des facteurs confondants associés à la présence d'une microalbuminurie, en particulier le risque accru de morbi-mortalité toutes causes, notamment cardio-vasculaire mais aussi par cancer (72).

V.2.1.3. PREVENTION DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

Nous ne reprendrons pas en détails les arguments développés au Chapitre III montrant que le strict contrôle glycémique est le moyen essentiel de prévention primaire de survenue d'une néphropathie diabétique.

L'essai contrôlé de l'UKPDS (4) n'a pas mis en évidence l'efficacité d'un bon contrôle glycémique sur la réduction du risque d'insuffisance rénale mais moins d'1 % des patients a développé une insuffisance rénale pendant la durée de l'étude (*tableau 8*). La progression vers la microalbuminurie et/ou la protéinurie était diminuée dans le groupe avec un contrôle glycémique intensif. Pendant les douze premières années, la proportion de patients ayant doublé leur créatininémie était plus basse dans le groupe intensif par rapport au groupe conventionnel (- 74 %, $p = 0,003$). En revanche, après un suivi de 15 ans, la différence n'était plus significative entre les deux groupes (*annexe 4*). Différentes études, en néphrologie générale, dans le diabète de type 1 comme dans le diabète de type 2 ont montré qu'un bon contrôle de la pression artérielle était important. L'essai contrôlé de l'UKPDS (90) chez les patients hypertendus n'a pas pu montrer l'efficacité d'un contrôle tensionnel strict sur la diminution de la survenue d'une insuffisance rénale. Sur un suivi de 6 ans, la progression vers la microalbuminurie était significativement moins fréquente dans le groupe avec contrôle tensionnel strict (- 29 %, $p = 0,008$) par rapport au groupe avec contrôle modéré. Sur la même période, la progression vers la protéinurie était moins fréquente dans le groupe avec contrôle tensionnel strict sans que cette diminution soit significative (- 39 %, $p = 0,06$). Après 9 ans de

suivi, il n'y avait plus de différence entre les deux groupes. La créatininémie ne différait pas entre les deux groupes.

Recommandations :

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 (atteinte glomérulaire). Le suivi du diabétique de type 2 aura donc comme objectif le dépistage et la prévention d'une atteinte rénale.

Un bon contrôle glycémique et tensionnel prévient le risque de survenue d'une néphropathie diabétique (recommandation de grade B).

La présence d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 est surtout 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.

V.2.2. Quels examens pratiquer pour dépister une atteinte rénale chez le diabétique de type 2 ?

V.2.2.1. EXAMEN SEMI-QUANTITATIF DES URINES : LA BANDELETTE STANDARD

La recherche d'une protéinurie à la bandelette standard est un bon examen de dépistage de la néphropathie patente. Elle doit précéder une éventuelle recherche de microalbuminurie. Les bandelettes doivent être conservées au sec, à l'abri de la lumière, et ne doivent pas être périmées. En cas de positivité sur recherche semi-quantitative, une quantification est nécessaire par mesure du débit d'albumine des 24 h. Cependant, avant de faire la mesure sur 24 h, comme avant de rechercher une microalbuminurie, il faut exclure les autres causes de positivité, notamment une hématurie et/ou une infection urinaire : la bandelette permet d'ailleurs, par une évaluation cytologique semi-quantitative, d'éliminer ces deux causes d'erreur (du moins pour la

mesure de microalbumine) pour interpréter une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine. La bandelette permet ainsi le dépistage d'une hématurie et/ou d'une infection qui appelleront des explorations spécifiques. Un résultat positif sur la bandelette standard traduit une valeur d'albumine approximativement $> 200 - 300$ mg/ g créatinine (protéinurie). Un résultat négatif ou douteux doit faire rechercher une microalbuminurie.

V.2.2.2. MESURE DE LA MICROALBUMINURIE

Il y a plusieurs méthodes pour rechercher la microalbuminurie (*tableau 25*) (2).

Tableau 25. Méthodes de mesure de la microalbuminurie (2).

- Recueil des urines des 24 h avec mesure parallèle de la créatinine, permettant la mesure simultanée de la clairance de la créatinine. C'est l'examen de référence ;
 - Recueil sur 4 h ou sur les urines de la nuit (recueil des urines le matin) ;
 - Mesure du ratio albumine sur créatinine sur un échantillon d'urine prélevé à n'importe quel moment de la journée (spot).
-

La mesure « spot » sur un échantillon d'urine est la méthode la plus simple à mettre en œuvre et évite les erreurs potentielles liées au recueil sur 24 h. Le principe du dépistage est le suivant : un dosage de dépistage et 2 dosages de confirmation. Un premier test positif (> 30 mg/g créatinine) doit être répété pour confirmation du fait des variations importantes de la concentration d'albumine dans les urines. Si le second test est négatif, il faut réaliser un troisième test. En cas de positivité sur deux tests de cette méthode simple de dépistage sur échantillon (résultat exprimé en concentration), il faut confirmer le diagnostic par une mesure de référence exprimée en débit, soit sur les urines de la nuit, soit sur les urines de 24 h. En cas de positivité, il convient d'éliminer les causes non spécifiques de positivité, parfois transitoires : exercice physique important dans les 24 h de la mesure, infection urinaire, hématurie, fièvre, insuffisance cardiaque.

En cas de microalbuminurie confirmée sur au moins 2 mesures chez un patient dont la durée d'évolution du diabète est supérieure à 5 ans, ce qui est la règle du diabète de type 2 faute de généralement connaître précisément le début de la maladie, le diagnostic de néphropathie

diabétique est vraisemblable (sans être formel) s'il existe en parallèle une rétinopathie. Sinon, il est plus prudent de conclure à une atteinte rénale dont l'étiologie reste à déterminer.

V.2.2.3. ÉVALUATION DE LA FONCTION RENALE

L'évaluation de la fonction rénale du diabétique de type 2 est impérative, qu'il y ait ou non une albuminurie.

Le groupe de travail s'est inspiré pour une part, dans la définition de l'insuffisance rénale, des recommandations de l'ANAES (112) concernant les indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale.

La fonction rénale est appréciée par le débit de filtration glomérulaire (DFG). La mesure de la clairance de l'inuline est la méthode de référence de détermination du DFG. Chez l'homme jeune, la valeur normale est de 130 ± 20 ml/min/1,73 m². La clairance de l'inuline n'est pas utilisable en pratique clinique, et on utilise donc la clairance de la créatinine endogène. Celle-ci n'est pas dénuée de causes d'erreur, en raison notamment des difficultés inhérentes à tout recueil précis des urines, et elle n'est donc pas recommandée en première intention dans le suivi du diabète de type 2 non compliqué. On pratiquera une clairance de la créatinine en cas d'anomalie préalable, présence d'une microalbuminurie, anomalie de la créatininémie et/ou, mieux, de la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft.

La détermination du DFG à partir de la seule créatininémie est source de nombreuses erreurs potentielles : la production de la créatinine dépend du régime et surtout de la masse musculaire du sujet, donc de sa taille, de son poids, de son sexe et de son âge. Pour deux individus, un même chiffre de créatininémie peut correspondre à des valeurs de DFG très différentes : par exemple, une créatininémie de 350 µmol/l (environ 40 mg/l) correspondra à un DFG d'environ 30 ml/min pour un homme de 25 ans pesant 75 kg et à un DFG d'environ 9 ml/min pour une femme de 70 ans pesant 45 kg. Il est vrai que les écarts seront différents lorsqu'on considère des patients non plus en insuffisance rénale chronique mais a priori non compliqués. En pratique, on doit soupçonner la possibilité d'une insuffisance rénale si la valeur de la créatininémie est supérieure à « la normale ». Cette dernière peut être définie comme supérieure au 97,5^e percentile de la distribution des taux dans une large population témoin (113) qui sont,

avec cette approche, de 112 µmol/l (12,6 mg/l) chez l'homme et de 102 µmol/l (11,5 mg/l) chez la femme.

Une étude utilisant la clairance de l'inuline comme référence propose des chiffres du même ordre, 135 µmol/l (15,2 mg/l) chez l'homme et 105 µmol/l (11,8 mg/l) chez la femme pour des clairances de l'inuline < 60 ml/min signant une insuffisance rénale confirmée (114).

Les formules d'estimation du DFG à partir de la créatinine sérique sont imprécises. Néanmoins, simples et rapides, elles sont utiles chez un sujet donné pour apprécier s'il faut ou non envisager d'autres explorations. Leur utilisation doit être recommandée. La formule de la clairance (C) de la créatinine de Cockcroft et Gault est la plus utilisée. Elle a l'intérêt de sa simplicité :

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

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 µmol/l.

Le groupe rejoint les recommandations existantes (1-3) pour conseiller une fois par an un bilan dans le domaine rénal, comportant une mesure de la protéinurie et/ou de la microalbuminurie et de la créatinine sérique, en raison de la forte prévalence de la microalbuminurie et de la protéinurie, du risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique, ainsi que du rôle prédictif de la microalbuminurie vis-à-vis des complications macrovasculaires. Un examen cytobactériologique systématique des urines au moment de ce bilan annuel n'est pas recommandé mais la bandelette, utilisée avant le dosage de la microalbuminurie, sert aussi à dépister une infection urinaire méconnue qui sera confirmée ou non par l'examen cytobactériologique des urines.

Recommandations :

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 si 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.

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.

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

V.3. DEPISTAGE ET PREVENTION DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE PERIPHERIQUE

La neuropathie périphérique est une complication fréquente du diabète de type 2 puisqu'elle s'observe dans plus de 50 % des cas après 15 ans d'évolution de la maladie (42). Sa conséquence clinique principale est d'être le facteur majeur de prédisposition à la plaie du pied, complication grave et fréquente de la maladie qui sera l'objet du chapitre suivant.

V.3.1. *Caractéristiques essentielles de la neuropathie périphérique*

La neuropathie diabétique périphérique se définit par la présence de symptômes et/ou de signes d'altération nerveuse périphérique secondaires au diabète, après exclusion des autres causes de neuropathie ; elle peut être infraclinique ou symptomatique. Le risque de neuropathie diabétique n'exclut pas, bien au contraire, la recherche d'une neuropathie d'une autre cause chez un diabétique.

Les manifestations neurologiques sont diverses et peuvent se manifester sous la forme de troubles sensitifs, de troubles moteurs, d'anomalies des réflexes ou d'atteintes des nerfs crâniens. Ces neuropathies sont le plus souvent distales et périphériques (115).

Les troubles sensitifs sont avant tout subjectifs. Les paresthésies sont à type de fourmillements (impatience des membres inférieurs, jambes sans repos), d'engourdissement, d'impression de pieds morts, de marche sur du coton... Les douleurs peuvent être diffuses, d'allure névralgique ou souvent causalgique : sensation de brûlure, d'élançements, de picotements (aiguille, punaise...) s'exacerbant la nuit et souvent atténuées par la marche, l'exercice musculaire. Ces manifestations prédominent aux membres inférieurs. Les troubles de la sensibilité objective sont souvent au second plan : troubles de la sensibilité profonde, troubles de la sensibilité superficielle thermo-algésique et tactile.

Les troubles moteurs : leur fréquence est nettement moindre que celle des troubles sensitifs, le plus souvent l'examen du diabétique ne les met pas en évidence.

V.3.2. *Épidémiologie et histoire naturelle*

Dans une étude menée en Finlande (116) auprès de 132 diabétiques récemment diagnostiqués et de 142 témoins sélectionnés dans un registre de population, les diabétiques n'avaient pas plus de « symptômes de neuropathie » détectée à l'interrogatoire que les témoins. La prévalence de paresthésies bilatérales des membres inférieurs était plus élevée chez les diabétiques par rapport aux témoins (prévalence ajustée sur l'âge 17,2 % *versus* 2,5 %, $p < 0,01$). Les diabétiques avaient plus souvent une aréflexie achilléenne que les témoins (35,9 % *versus* 11,9 % chez les hommes, $p < 0,01$, 34,9 % *versus* 11,4 % pour les femmes, $p < 0,001$). La prévalence de la polyneuropathie était de 2,3 % chez les patients diabétiques et de 1,4 % chez les témoins. La

prévalence ajustée sur l'âge des anomalies électromyographiques était plus élevée chez les femmes diabétiques que chez les témoins, mais il n'y avait pas de différence chez les hommes. Dans l'étude française CODIAB (5) la prévalence de la neuropathie périphérique asymptomatique, définie par une absence bilatérale des réflexes achilléens et/ou une perception anormale des vibrations, était de 19,9 % et la prévalence de la neuropathie périphérique symptomatique, définie par les mêmes signes associés à au moins un symptôme (douleur, faiblesse musculaire, diminution de la sensibilité), était de 8,9 %. La prévalence de la neuropathie périphérique mesurée par l'absence de réflexe achilléen augmente avec l'âge et avec la durée du diabète (100).

Nous ne reprendrons pas les arguments développés au Chapitre III pour appliquer au diabète de type 2 les conclusions du DCCT (bon contrôle glycémique) en ce qui concerne les complications spécifiques, y compris la neuropathie dont le risque de survenue augmente, dans le diabète de type 2 (30) comme dans le diabète de type 1 avec la durée de la maladie et si le diabète est mal équilibré. Un bon contrôle glycémique est le moyen essentiel proposé de prévention primaire de survenue d'une neuropathie diabétique. L'étude UKPDS (4, 90), apporte peu d'arguments dans ce sens. La proportion de patients ayant leurs réflexes achilléens absents ne différait pas entre le groupe intensif et le groupe conventionnel (35 % *versus* 37 %, $p = 0,60$). De même, la même proportion de patients avait des réflexes rotuliens absents (11 % *versus* 12 %, $p = 0,42$). La proportion de patients ayant une sensibilité vibratoire diminuée avait tendance à être plus importante dans le groupe traité de façon conventionnelle par rapport au groupe traité de façon intensive.

Chez les patients hypertendus de la cohorte UKPDS, la fréquence des signes en faveur d'une neuropathie ou d'une neuropathie autonome ne différait pas entre les deux groupes de traitement.

En dehors des préjudices fonctionnels dont elle est responsable, la neuropathie diabétique est associée à une mortalité accrue. L'étude de Partanen (30) confirme l'existence, chez le diabétique de type 2, d'une association entre la neuropathie, le déséquilibre glycémique et l'incidence des complications cardio-vasculaires.

V.3.3. Moyens d'évaluation

Les études concernant les différents moyens du diagnostic d'une neuropathie périphérique sont hétérogènes. Elles montrent une mauvaise reproductibilité de l'interrogatoire et de l'évaluation de la sensibilité thermique, une reproductibilité un peu meilleure de la recherche du seuil vibratoire (117, 118). L'interrogatoire a une moins bonne sensibilité et une moins bonne spécificité que l'examen clinique objectif (118, 119).

Les moyens de diagnostic d'une neuropathie périphérique comportent :

- l'interrogatoire ;
- la recherche des troubles de la sensibilité vibratoire : diapason ou mieux vibratomètre. Il s'agit d'un appareil spécialisé testant plusieurs seuils de perception de la vibration sur différents sites, une moyenne est faite. La réalisation d'un tel examen est plus longue, mais le résultat est reproductible ;
- la recherche d'anomalies de la sensibilité thermique. Elle renseigne sur les atteintes axonales mais sa reproductibilité est très mauvaise. Le coefficient de variation est de 64 % pour le chaud et de 117 % pour le froid (117) ;
- l'évaluation de la sensibilité tactile : le monofilament Nylon (dit de Semmes-Weinstein 5.07) est très utile pour prédire que les patients sont ou non à risque de développer une plaie du pied. Nous en détaillerons l'usage au chapitre suivant ;
- la recherche des réflexes achilléens ;
- les examens neurophysiologiques : le principe de ces examens repose sur la stimulation des fibres périphériques et le recueil de l'influx sur le trajet de l'influx. Les paramètres mesurés sont : la vitesse de conduction, l'amplitude du potentiel, la latence distale motrice, les réflexes H soléaires.

En soins primaires par le médecin généraliste, l'objectif principal de l'examen neurologique d'un diabétique de type 2 non compliqué est :

- de reconnaître une neuropathie périphérique **symptomatique**, d'où l'importance première de l'interrogatoire, même si l'absence d'anomalie à l'interrogatoire n'élimine pas une neuropathie infraclinique ;
- de reconnaître les patients à risque de développer une plaie du pied, objet du chapitre suivant.

Recommandations :

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 patient diabétique de type 2 non compliqué.

V.4. PREVENTION DE LA PLAIE DU PIED

Les pieds du patient diabétique sont exposés à développer des troubles trophiques potentiellement graves et pouvant aboutir à des amputations. Le risque est favorisé par la conjonction de complications neurologiques, artérielles et infectieuses de la maladie. Les lésions sont souvent secondaires à des microtraumatismes.

La neuropathie est très fréquemment à l'origine des lésions du pied car elle entraîne d'une part une perte de la sensibilité, favorisant les zones de frottement et d'hyperpression, d'autre part des troubles de la statique. Il importe d'insister sur le rôle clé de la neuropathie. Même pour une plaie accidentelle, c'est son caractère indolore qui est caractéristique et est source d'auto-aggravation. Les patients doivent en avoir conscience.

L'ischémie résulte essentiellement de la macroangiopathie. L'artériopathie des membres inférieurs est plus fréquente chez le diabétique et de localisation plus diffuse et plus distale que chez le non-diabétique. Son évolution est plus grave, souvent indolore, sans claudication intermittente. Elle est fréquemment révélée par un trouble trophique.

L'infection se développe plus facilement chez le diabétique et en cas d'ischémie. Elle est un facteur important d'autoaggravation d'une ulcération.

Les lésions du pied sont très souvent occasionnées par des traumatismes mineurs. Les facteurs déclenchants les plus fréquemment mis en cause sont les chaussures inadaptées, une hygiène insuffisante, des soins de pédicurie mal faits, des sources de chaleur non perçues...

V.4.1. Épidémiologie

Des études anglo-saxonne (120) ou scandinave (121) ont observé un risque d'amputation multiplié par 10 à 15 chez le patient diabétique. Les ulcères du pied et les amputations du membre inférieur sont des causes majeures d'incapacité et d'hospitalisation chez le patient diabétique. Le suivi d'une cohorte de 1 044 diabétiques finlandais de type 2 âgés de 45 à 64 ans a montré une incidence des amputations au niveau du membre inférieur de 5,6 % chez les hommes et 5,3 % chez les femmes. Les facteurs significativement associés à l'amputation, estimés à partir d'un modèle de Cox, ajustés sur l'âge et le sexe étaient les suivants :

- rétinopathie : RR : 3,6 ; IC : 2,2 - 6,1 ;
- protéinurie : RR : 1,3 ; IC : 1,1 - 1,6 ;
- cholestérol total > 6,2 mmol/l : RR : 1,8 ; IC : 1,1 - 3,2 ;
- glycémie à jeun > 13,4 mmol/l : RR : 2,5 ; IC : 1,5 - 4,3 ;
- HbA1 > 10,7 % : RR : 2,4 ; IC : 1,4 - 4,0 ;
- une durée du diabète supérieure à 9 ans : RR : 2,2 ; IC : 1,3 - 3,6 ;
- absence de deux pouls périphériques ou plus : RR : 3,9 ; IC : 2,3 - 6,8 ;
- présence d'un bruit fémoral à l'auscultation : RR : 2,1 ; IC : 1,1 - 4,0 ;
- absence bilatérale des réflexes achilléens : RR : 4,3 ; IC : 2,5 - 7,3 ;
- et absence bilatérale de sensation vibratoire : RR : 2,7 ; IC : 1,6 - 4,7 (122).

Dans l'étude UKPDS, le pourcentage d'amputations sur un suivi de 9 ans était plus bas, puisque 1 % des 5 102 patients ont été amputés (70). Cependant, les patients de la cohorte anglaise étaient plus jeunes que ceux de la cohorte finlandaise et ils ont été inclus dans l'essai relativement tôt dans l'histoire de leur maladie puisque au moment du diagnostic.

Des anomalies au niveau du pied peuvent être présentes dès le diagnostic du diabète. Dans l'étude UKPDS, 12 % des diabétiques nouvellement diagnostiqués n'avaient plus de réflexes achilléens et 5 % n'avaient plus de pouls pédieux (100). Dans l'étude CODIAB, la prévalence du mal perforant plantaire en France était de 4,0 % chez les hommes et de 1,5 % chez les femmes (5).

Une détection précoce de la neuropathie diabétique diminue le nombre des hospitalisations pour plaie du pied et le nombre des amputations (123). Un essai randomisé a montré l'intérêt de l'éducation du patient dans la prévention des lésions du pied chez le diabétique (18). Dans cet

essai d'intervention mené auprès de 395 patients diabétiques, les lésions importantes du pied étaient diminuées de 59 % dans le groupe éduqué, OR : 0,41 ; IC à 95 % : 0,16 - 1,00. Cette étude comportait, outre l'éducation des patients, un programme précis de détection par le médecin des sujets à risque, incluant l'usage du monofilament Nylon. Une étude de cohorte évaluant un programme similaire à la fois de détection précoce de la neuropathie et d'éducation des patients a montré des résultats positifs du même ordre (124).

En conclusion, la détection régulière des signes de risque de développer une plaie du pied apparaît comme un élément essentiel du suivi du diabétique, a fortiori chez les patients qui ont d'autres complications microvasculaires, rétinopathie et/ou néphropathie.

V.4.2. Dépistage des patients à risque et mesures de prévention

Les patients à haut risque de lésion du pied sont ceux qui ont une neuropathie périphérique, et/ou une artériopathie des membres inférieurs et/ou des déformations du pied. Ils ont souvent une rétinopathie et/ou une néphropathie.

Le dépistage de la neuropathie périphérique a été envisagé au chapitre précédent : en particulier la présence d'une neuropathie sensitive symptomatique est suggérée par l'interrogatoire.

Pour dépister les sujets à haut risque de lésion du pied, l'interrogatoire doit être complété par un examen neurologique du pied :

- l'évaluation de la sensibilité tactile par le monofilament Nylon est le geste essentiel de cet examen (*tableau 26*). La neuropathie diabétique est typiquement distale ; il y aura donc différence de perception des sensations (monofilament, piqûre) entre partie distale des membres inférieurs, les zones à risque étant surtout les points d'appui plantaires, et partie proximale.

Tableau 26. Comment utiliser le monofilament Nylon (dit de Semmes-Weinstein 5.07) (3).



- Le patient doit être confortablement installé et détendu.
 - Montrer le filament au patient et toucher sa main pour lui montrer que ce n'est pas douloureux.
 - Demander au patient de dire « oui » quand il sent le filament sur son pied. Ne pas lui demander « Est-ce que vous le sentez ? »
 - Tenir le filament perpendiculaire à la peau et toucher légèrement jusqu'à ce que le filament se torde puis le retirer. Ne pas piquer ni heurter la peau.
 - Toucher les zones désignées sur le schéma au hasard afin que le patient ne puisse pas deviner le prochain point de contact. Les zones les plus importantes sont le gros orteil et l'avant-pied (« *ball of the feet* »).
 - Si le patient ne dit pas « oui » quand vous touchez une zone, aller à un autre endroit puis tester à nouveau la zone.
 - Comparer à la partie proximale des membres inférieurs.
 - Garder le filament dans sa boîte quand vous ne l'utilisez pas. Il peut être nettoyé avec de l'hypochlorite de sodium au 1/10.
-

- avoir une diminution et/ou une disparition de la sensibilité tactile distale évaluée par le monofilament Nylon (Semmes-Weinstein 5.07) est prédictif de lésions du pied. Le suivi à 1 an de 352 patients diabétiques de type 2 (125) a observé que avoir un test au monofilament anormal multiplie par 5 le risque de survenue d'une lésion non superficielle du pied. L'*odds ratio* (OR) est égal à 5,23 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 2,26 - 12,13. Dans cette même étude, avoir un test thermique anormal était indépendamment associé à des lésions minimales et sévères du pied. Par contre, le

test thermique ne prédisait pas les lésions sévères du pied quand on excluait les lésions minimales. De plus, le test thermique utilisé dans cette étude était très standardisé et était différent de la méthode des « tubes » utilisée en pratique quotidienne, dont la mauvaise reproductibilité a été discutée au chapitre précédent et qui n'a pas été évaluée vis-à-vis de la prédiction d'une lésion du pied ;

- avoir une sensibilité vibratoire diminuée est prédictif d'ulcération du pied. Le suivi pendant 4 ans de 469 diabétiques a montré que l'incidence annuelle des ulcérations du pied était de 0,75 % chez les patients ayant un seuil vibratoire bas, 0,85 % chez les patients ayant un seuil vibratoire intermédiaire et 4,95 % chez les patients ayant un seuil élevé (126). Cependant, le seuil vibratoire était mesuré dans cette étude par un vibramètre, peu disponible en routine. On utilise en pratique le diapason, moins précis et qui n'a pas été évalué.

Le dépistage de l'artériopathie est fondé sur l'interrogatoire, l'inspection du pied, la palpation des pouls, la recherche de souffle(s) vasculaire(s). Dans sa forme pure, le pied ischémique comporte les éléments cliniques donnés dans le *tableau 27* (accord professionnel).

Tableau 27. Pied artériopathique.

Claudication intermittente (inconstante)
Pied froid, pâle à l'élévation, cyanosé en déclive
Pied maigre, atrophique
Ongles épais, décolorés
Pouls non ou mal perçus
Souffle vasculaire
Lenteur du remplissage veineux
Réflexes ostéotendineux et sensibilité normaux

Le dépistage des déformations doit être régulièrement effectué par l'inspection. Cette dernière vérifiera l'hygiène du pied et l'absence de mycose. Au moindre doute et chez les sujets à risque, un examen médical podologique sera pratiqué, à la recherche de perturbation des appuis. Ces éventuelles perturbations seront corrigées par les moyens ad hoc (semelles...). Il sera régulièrement vérifié que ces perturbations des appuis n'ont pas évolué et que leur correction demeure adaptée.

Au total, l'analyse des données de la littérature permet de recenser les facteurs suivants comme facteurs de risque d'une lésion du pied chez le diabétique de type 2 : le niveau glycémique et la durée du diabète, une rétinopathie, une protéinurie, une hypercholestérolémie, l'absence de deux pouls périphériques, la présence d'un souffle fémoral, l'absence bilatérale de réflexes achilléens, l'absence de réponse au monofilament de Semmes-Weinstein 5.07 à un ou plusieurs sites plantaires, la diminution de la sensibilité vibratoire (grade B).

Une éducation à l'hygiène et aux soins corrects des pieds sera régulièrement donnée aux patients à risque. Les principales règles de cette éducation sont indiquées dans les *tableaux 28 et 29* (accord professionnel).

Tableau 28. Patients à risque : gestes à éviter.

IL NE FAUT PAS :

- marcher pieds nus ;
 - couper les ongles à angle vif : il faut les limer ;
 - utiliser un instrument tranchant pour cor et durillon : attention à la « chirurgie des salles de bain » ;
 - utiliser des coricides ;
 - prendre des bains de pieds prolongés.
-

Tableau 29. Patients à risque : assurer la protection des pieds.

Être attentif au choix des chaussures qui doivent être achetées en fin de journée : plusieurs paires sont nécessaires pour varier les appuis et frottements. Contrôler l'absence de corps étranger avant de se chauffer. Limiter les talons à 5 cm.

Inspecter chaque jour au besoin à l'aide d'un miroir.

Requérir l'aide d'une tierce personne si nécessaire.

Signaler immédiatement toute lésion suspecte.

Laver chaque jour les pieds à l'eau tiède et au savon. Bien sécher notamment entre les orteils.

En cas de peau sèche, appliquer une crème hydratante neutre. Poncer les zones d'hyperkératose (pierre ponce ou quick-lime).

Éviter les ongles trop courts.

Chaussettes en fibres naturelles, changées tous les jours.

Les soins de pédicurie doivent être prudents en prévenant qu'on est diabétique.

Le patient défini à risque sur les critères détaillés ci-dessus sera averti de l'existence d'un risque podologique c'est-à-dire d'un risque de se blesser le pied sans le sentir ou d'un risque de ne pas pouvoir cicatriser normalement en cas de blessure du pied. Ces patients ayant un risque podologique doivent avoir une éducation podo-diabétologique spécialisée pour apprendre notamment à éviter tout traumatisme du pied en particulier par la chaussure. Ils doivent apprendre à examiner eux-mêmes leurs pieds, à traiter quotidiennement l'hyperkératose, la

moindre blessure devant entraîner une consultation immédiate. Les troubles statiques doivent être au mieux corrigés ou compensés. À chaque consultation, ces patients diabétiques à risque podologique devront avoir un examen des pieds, des chaussures et un renforcement de l'éducation podologique. On vérifiera notamment qu'avant de mettre leur chaussure, ils s'assurent systématiquement en y glissant la main ou en la secouant qu'il n'y pas de corps étranger.

Recommandations :

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...

V.5. DEPISTAGE DE LA NEUROPATHIE AUTONOME

La neuropathie autonome touche les petites fibres amyéliniques des systèmes sympathique et parasympathique.

La neuropathie autonome peut toucher le système cardio-vasculaire, le tractus digestif, le système uro-génital, le système sudoral et la motricité pupillaire (115). L'expression clinique peut être patente, parfois par des symptômes invalidants qui accroissent la morbidité. Elle est beaucoup plus souvent latente, mise en évidence par des examens de complexité variable.

La neuropathie autonome est un facteur prédictif indépendant de mortalité cardio-vasculaire. Lors du suivi pendant 10 ans d'une cohorte de 133 patients diabétiques de type 2 et de 144 témoins, la présence d'une neuropathie autonome à 5 ans augmentait de 10 % le risque de décéder d'une pathologie cardio-vasculaire à 10 ans (OR : 1,1 ; IC : 1,03 - 1,2) (127), risque multiplié par 12 en cas de tabagisme.

Les principaux signes et localisations de la neuropathie autonome sont indiqués dans le *tableau 30* (115).

Tableau 30. Signes de neuropathie autonome (115).

Neuropathie cardio-vasculaire :

- hypotension orthostatique ;
 - allongement du segment QT ;
 - arythmie ventriculaire ;
 - tachycardie permanente (discuté) ;
 - œdème des membres inférieurs.
-

Neuropathie du tractus digestif :

- tractus digestif supérieur :
 - œsophage : dysphagie, brûlure rétrosternale, reflux gastro-œsophagien,
 - estomac : nausées, vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, distensions abdominales, sensation de satiété précoce, lenteur de digestion,
 - gastroparésie : hypoglycémie postprandiale immédiate, hyperglycémie à distance des repas,
 - tractus digestif inférieur :
 - diarrhée,
 - constipation.
-

Neuropathie vésicale :

- vessie hypoactive ;
 - vessie hyperactive.
-

Neuropathie génitale :

- chez la femme : baisse des sécrétions vaginales, anorgasmie ;
 - chez l'homme : éjaculation rétrograde, troubles de l'érection.
-

Anomalies de la motricité pupillaire :

- défaut d'adaptation à l'obscurité.
-

Atteintes du système sudoral :

- anhydrose ;
 - hyperhydrose.
-

La neuropathie autonome cardio-vasculaire (NAC) est une complication fréquente, observée suivant les séries chez 20 à 70 % des diabétiques, y compris de type 2 (115). La NAC peut avoir une expression clinique patente. L'hypotension orthostatique en est la manifestation la plus classique, parfois invalidante. Elle est définie par la baisse de la pression artérielle systolique d'au moins 30 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique d'au moins 20

mmHg après une minute d'orthostatisme. Dans l'étude CODIAB, la prévalence de l'hypotension orthostatique était de 6,2 % chez les hommes et de 10,5 % chez les femmes (5).

La NAC est beaucoup plus souvent infraclinique, mise en évidence par des épreuves standardisées, notamment l'exploration des variations de la fréquence cardiaque en respiration profonde. L'allongement du segment QT et la survenue d'arythmies ventriculaires pourraient être en cause dans certaines morts subites (128), mais le niveau de preuve à cet égard est très faible.

La neuropathie du tractus digestif supérieur est suspectée devant des symptômes digestifs ou des excursions glycémiques importantes, fréquentes et rapides.

Les troubles de la motricité colique sont à l'origine de diarrhée ou de constipation. La constipation, plus fréquente que la diarrhée, est rarement rapportée spontanément par le patient mais souvent décelée par l'interrogatoire. Le caractère impérieux, fréquemment nocturne et explosif, de la diarrhée plaide en faveur de l'origine dysautonomique.

La neuropathie vésicale se traduit par des troubles de la miction en rapport avec soit une vessie hypoactive, soit une vessie hyperactive.

Les troubles génitaux concerneraient 50 % des hommes diabétiques et 30 % des femmes diabétiques. Ils sont d'origine multifactorielle et lorsqu'une origine et/ou une participation neurologiques peuvent être invoquées, elles font appel à une atteinte du système nerveux autonome et des nerfs somatiques.

Le groupe considère que, dans l'état actuel d'une littérature sur la neuropathie autonome très hétérogène, il n'est pas utile d'effectuer systématiquement tout ou partie des nombreux tests proposés et insuffisamment évalués pour faire le diagnostic des différentes localisations de la neuropathie autonome infraclinique. Le dépistage de la neuropathie autonome en soins primaires par le médecin généraliste doit demeurer exclusivement clinique.

Recommandations :

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).

V.6. DEPISTAGE DES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Il s'agit d'un aspect essentiel du suivi du diabétique de type 2 compte tenu de la fréquence et de la gravité potentielle de ces complications analysées en détail au Chapitre IV.

La principale des complications cardio-vasculaires est l'atteinte coronarienne. Les mêmes explorations que chez le non-diabétique doivent être effectuées si une symptomatologie clinique oriente vers une atteinte coronarienne symptomatique : les signes évocateurs d'angor peuvent être typiques ou atypiques (douleurs de siège non thoracique, dyspnée d'effort...). Il n'est pas du ressort de ce travail de faire des recommandations sur les examens complémentaires, à pratiquer après qu'a d'abord été effectué un ECG de repos, devant une symptomatologie clinique évocatrice d'atteinte coronarienne.

La question importante : « faut-il dépister, chez quels patients et comment l'ischémie myocardique silencieuse en cas de diabète de type 2 ? » n'a pas de réponse validée dans la littérature ni auprès des panels d'experts, ce qui donne lieu en pratique clinique à une grande hétérogénéité de conduite.

L'ischémie myocardique silencieuse est par définition une atteinte coronaire qui reste asymptomatique. Deux études ont observé que la prévalence de l'ischémie silencieuse était de 12 et 13 % avec comme critère diagnostique un sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme d'effort. Elle était de 6 % si l'ECG d'effort et une scintigraphie montraient des anomalies (129, 130). Cette prévalence était le double de celle observée dans une population contrôle non diabétique. La différence entre les deux groupes n'était pas significative mais l'effectif était faible. Il a été montré que des anomalies du segment ST à l'ECG de repos étaient fortement associées au diagnostic d'ischémie myocardique. Dans l'étude

MISAD (130), 925 patients diabétiques de type 2, âgés de 40 à 65 ans, asymptomatiques et sans pathologie coronaire connue ont eu un ECG d'effort, suivi, en cas de positivité, d'une scintigraphie d'effort au Thallium. Chez l'homme, l'âge, (OR par classe de 5 ans : 1,72 ; IC à 95 % : 1,25 - 2,36), le cholestérol total (OR : 1,01 ; IC à 95 % : 1,01 - 1,02), la présence d'une protéinurie (OR : 7,26 ; IC à 95 % : 1,25 - 42,12) et des anomalies de segment ST à l'ECG de repos (OR : 10,86 ; IC : 2,36 - 29,51) étaient indépendamment associés à la découverte d'une ischémie myocardique silencieuse. Chez la femme, seul le rôle indépendant des anomalies du segment ST à l'ECG de repos a été confirmé (OR : 8,35 ; IC : 2,36 - 29,51). Une seule étude réalisée auprès de 59 patients diabétiques (dont 15 patients diabétiques de type 1) âgés de 40 à 70 ans a étudié l'intérêt du Holter, de l'ECG d'effort et de la scintigraphie au Thallium. Les sujets étaient susceptibles d'avoir une atteinte coronaire du fait d'un risque vasculaire global élevé par la présence de nombreux facteurs de risque. Parmi ces patients, la coronarographie a confirmé la présence d'une atteinte coronaire chez 20 d'entre eux. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 25 % et de 88 % pour le Holter, de 75 % et de 77 % pour l'ECG d'effort et de 80 % et 87 % pour la scintigraphie au Thallium (131).

Ces études ne permettent en aucune façon de dire, ce n'était pas leur objet, si la mise en évidence fréquente chez le patient diabétique de type 2 d'une ischémie myocardique silencieuse par l'ECG d'effort, le Holter et/ou la scintigraphie au Thallium a ou non un intérêt vis-à-vis du risque de survenue ultérieure d'un infarctus du myocarde et/ou d'une manière plus générale la morbi-mortalité coronarienne. Il convient d'ajouter qu'il n'y a pas de données sur la prise en charge spécifique du patient diabétique chez lequel on découvre une ischémie myocardique silencieuse, en dehors du traitement des facteurs de risque associés. La question est pourtant d'importance quand on sait la fréquence chez le diabétique des infarctus du myocarde (apparemment) inauguraux de la maladie coronarienne.

Il apparaît au groupe, conformément aux recommandations existantes (1, 2), qu'un diabétique de type 2 non compliqué doit avoir une fois par an un examen cardio-vasculaire comprenant un interrogatoire soigneux à la recherche de signes cliniques évocateurs d'atteinte coronarienne et

un ECG de repos. Au terme de ce bilan annuel ou lors d'une consultation de surveillance, différentes éventualités sont possibles :

- le patient est totalement asymptomatique et l'ECG de repos est normal : c'est le cas le plus fréquent ;
- il existe une symptomatologie thoracique typique ou atypique ;
- le patient est asymptomatique mais l'ECG révèle des troubles de la repolarisation évocateurs d'une ischémie myocardique ou d'un infarctus du myocarde indolore passé inaperçu.

Dans ces deux dernières éventualités, des explorations complémentaires seront mises en œuvre après avis cardiologique spécialisé.

Dans la première éventualité, patient asymptomatique sans anomalies à l'ECG de repos, il n'est pas recommandé par le groupe de travail de pratiquer d'autres examens complémentaires, faute de pouvoir définir un arbre décisionnel validé en cas d'anomalies sur ces éventuels examens. Cette attitude peut bien sûr être modulée sur une base individualisée.

Le dépistage des autres complications cardio-vasculaires de la maladie, notamment artériopathie carotidienne et artériopathie des membres inférieurs, sera exclusivement clinique, une fois par an :

- interrogatoire soigneux ;
- recherche de souffles artériels ;
- palpation des pouls pédieux et tibial postérieur.

La pratique d'examens complémentaires, par exemple une exploration vasculaire par échodoppler, la mesure de l'épaisseur pariétale des carotides, la recherche d'une médialcose des artères des membres inférieurs, n'est pas recommandée en soins primaires en l'absence de signes cliniques d'appel, faute de pouvoir définir un arbre décisionnel validé en cas d'anomalies.

Recommandations :

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 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.

V.7. AUTRES COMPLICATIONS

Le groupe a adopté les recommandations de la *Veterans Health Administration* : les infections génito-urinaires et cutanées doivent être recherchées par l'interrogatoire et l'examen clinique. Un examen de la bouche, notamment des dents, est également recommandé une fois par an (accord professionnel). Le calendrier des vaccinations sera le même que chez le patient non diabétique.

Recommandation :

L'examen annuel du patient 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).

VI. Y A-T-IL DES PARTICULARITES DU SUIVI DU DIABETIQUE AGE ?

La rédaction de ce chapitre repose sur un accord professionnel.

Le groupe se refuse à donner un critère précis d'âge pour définir un patient âgé. En effet, la plupart des études s'arrêtent à 65 ans, ce qui explique qu'on retienne souvent ce chiffre (par exemple l'Agence du médicament) pour les prescriptions de médicaments mais cet argument ne constitue pas une raison suffisante pour définir le sujet âgé par ce chiffre de 65 ans. L'âge de 75 ans est la limite la plus communément admise. Le critère d'espérance de vie, calculé par différentes équations, est utilisé dans les recommandations de la *Veterans Health Administration* (1). Il ne nous paraît pas être utilisable en pratique clinique courante.

Avec l'avancée en âge, le risque d'insuffisance rénale et d'hypoglycémie augmente. Il convient donc de faire particulièrement attention aux médicaments néphrotoxiques et d'éviter la polymédication. Il faut prévenir le patient et sa famille du risque d'hypoglycémie lié au traitement (sulfamides, insuline).

En présence d'une infection, d'une somnolence, d'une déshydratation ou d'une altération de l'état général, il faut mesurer la glycémie à la recherche d'une hyperglycémie importante.

Pour le suivi en routine d'un patient diabétique âgé, le groupe a recommandé l'attitude suivante :

- si le diabète est connu, traité et bien équilibré depuis de nombreuses années, il n'y a pas lieu de changer le suivi habituel du patient ni ses objectifs de traitement ;
- si le diabète est diagnostiqué chez un patient déjà âgé, il n'est pas utile de chercher à atteindre un contrôle glycémique strict. Une valeur de l'HbA1c comprise entre 6,5 et 8,5 % est considérée comme acceptable.

Ces attitudes sont à moduler en fonction des pathologies associées, de l'état général et du niveau de compréhension du patient.

Recommandation :

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 patient 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).

VII. QUEL EST LE RYTHME DES CONSULTATIONS A RECOMMANDER POUR LE SUIVI DU DIABETIQUE DE TYPE 2 NON COMPLIQUE ?

La fréquence des consultations repose sur un accord professionnel. Cette fréquence dépend des objectifs glycémiques, des modifications de régime ou de thérapeutique ou de la présence de complications. Des visites régulières doivent en tout cas être programmées.

Les patients qui commencent un régime et/ou des hypoglycémifiants oraux pourront avoir besoin d'être revus de façon hebdomadaire jusqu'à ce que l'objectif glycémique soit atteint et qu'ils soient éduqués pour conduire leur traitement. Les patients devront ensuite être revus en général tous les 3-4 mois, ce qui correspond au rythme de prescription du dosage de l'HbA1c et aux recommandations de mesure régulière à ce rythme du poids et de la pression artérielle et d'un examen clinique des pieds. Les consultations tous les 3-4 mois seront l'occasion de reprendre certains des aspects de l'éducation. Des visites plus fréquentes peuvent être nécessaires si le patient a besoin d'une insulinothérapie, si la glycémie ou les chiffres tensionnels sont trop élevés ou si il y a des complications.

Autour des principes indiqués ci-dessus, le rythme des consultations sera en pratique défini par chaque médecin pour chaque patient de manière à répartir au mieux sur les différentes consultations de l'année les objectifs d'éducation du malade et ce qui est recommandé en matière d'évaluation trimestrielle et annuelle.

Un tableau synoptique des consultations recommandées pour le suivi du patient diabétique de type 2 non compliqué et de leur contenu a été proposé (*tableau 31*).

Recommandation :

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

Tableau 31. Récapitulatif du suivi.

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	
<ul style="list-style-type: none"> • Poids • Tension artérielle • Examen des pieds chez les sujets à risque 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique complet et en particulier : • 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, hématurie, recherche d'infection par bandelettes urinaires • Si pas de protéinurie, recherche de microalbuminurie

Lors de la première visite d'un patient diabétique :

- 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.

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Le groupe de travail a souhaité que des recommandations de bonne pratique sur les mesures hygiéno-diététiques soient élaborées.

Le groupe de travail a recommandé que les résultats concrets des efforts actuels de standardisation des méthodes de dosage de l'HbA1c soient évalués à intervalles réguliers.

Le groupe de travail a souhaité une diffusion du concept de risque cardio-vasculaire global et de ses outils de calcul.

Le groupe de travail a recommandé que des études soient réalisées prioritairement dans les domaines suivants :

- réalisation d'un essai randomisé de type coût-efficacité sur l'intérêt de l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 ;
- réalisation d'un essai d'intervention sur l'intérêt de l'éducation du patient diabétique de type 2 ;
- réalisation d'un essai sur l'intérêt clinique d'un dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique par un arbre décisionnel à définir d'examens complémentaires autres que l'ECG de repos.

ANNEXE 1 PATIENTS ET METHODES DE L'ETUDE UKPDS

L'étude UKPDS (4) est une cohorte de 5 102 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués âgés de 25 à 65 ans au moment du diagnostic. Son objectif principal était de démontrer, chez les patients diabétiques de type 2, si un contrôle glycémique intensif pouvait réduire le risque de complications macrovasculaires ou microvasculaires. Le protocole de cette étude est relativement complexe ; un résumé est présenté ici.

Critères d'inclusion :

- date d'inclusion : 1977 à 1991 ;
- patients âgés de 25 à 65 ans ;
- recrutés par les médecins généralistes ;
- 2 glycémies plasmatiques à jeun > 6 mmol/l dans un délai de 1 à 3 semaines ;
- diabète nouvellement diagnostiqué.

Critères d'exclusion :

- cétonurie > 3 mmol/l ;
- créatininémie > 175 µmol/l ;
- infarctus du myocarde dans l'année précédente ;
- angine de poitrine ou insuffisance cardiaque ;
- plus d'une pathologie vasculaire majeure ;
- rétinopathie nécessitant un traitement par laser ;
- hypertension artérielle maligne ;
- désordre endocrinien non corrigé ;
- profession ne permettant pas une insulinothérapie ;
- pathologies menaçant le pronostic vital ou nécessitant un traitement lourd ;
- difficultés de compréhension ;
- refus de participer à l'étude.

Sur les 7 616 patients initialement interrogés, 5 102 ont été inclus.

Protocole principal :

- contrôle glycémique intensif (4).

Après inclusion, les 5 102 patients ont suivi un régime pendant 3 mois. Après cette période, une glycémie moyenne à jeun a été calculée sur 3 mesures dans un délai de 2 semaines. Les patients ayant une glycémie à jeun > 15 mmol/l ($n = 744$) ou ≤ 6 mmol/l ($n = 149$) ont été exclus. 4 209 patients restaient éligibles pour la randomisation et ont été stratifiés sur leur poids idéal. Parmi ceux ayant un poids $> 120\%$ de leur poids idéal, 342 ont été affectés dans un groupe recevant de la métformine. Les autres ont été randomisés en 2 groupes. Le suivi médian a été de 10 ans ;

- traitement conventionnel : 1 138 patients.

Son objectif était de maintenir la glycémie à jeun en dessous de 15 mmol/l sans symptôme d'hyperglycémie. Le traitement initial consistait en des conseils diététiques par un diététicien dans le but de maintenir un poids autour de la normalité.

En cas d'hyperglycémie ou d'apparition de symptômes, les patients étaient à nouveau randomisés dans 2 groupes (sulfamide ou insuline). Pour les patients en surpoids, un traitement par la metformine était instauré. Si nécessaire, un autre traitement était ajouté ;

- traitement intensif : 2 729 patients.

Son objectif était de maintenir une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l, et pour ceux sous insulinothérapie, une glycémie préprandiale entre 4 et 7 mmol/l. 1 573 patients ont initialement reçu des sulfamides et 1 156 une insulinothérapie. Si nécessaire, pour les patients sous sulfamides, un autre traitement était instauré.

Protocole annexe :

Hypertension in Diabetes Study (90).

1 148 patients hypertendus ont été inclus dans une étude annexe ayant pour objectif de montrer l'intérêt d'un contrôle tensionnel strict. Cette étude a débuté en 1987. Les patients ont été

randomisés en 2 groupes (contrôle tensionnel strict, contrôle tensionnel modéré) et suivis, en moyenne 8,4 ans :

- contrôle tensionnel strict : 758 patients.

L'objectif était d'obtenir une pression artérielle inférieure à 150/85 mmHg avec, soit du captopril, soit de l'atenolol ;

- contrôle tensionnel modéré : n = 390 patients.

L'objectif était initialement d'obtenir une pression artérielle inférieure à 200/105 mmHg sans utiliser d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, ni de bêtabloquant. En 1992, cet objectif tensionnel a été ramené à 180/105 mmHg.

Suivi des patients :

Les patients ont été suivis tous les 3 mois, ou plus fréquemment pour atteindre le niveau glycémique convenu. Si nécessaire, le traitement était revu à chaque visite.

Vingt et un événements majeurs ont été recueillis, jusqu'au 30 septembre 1997.

Parmi ces événements majeurs, les auteurs ont distingué des événements majeurs « agrégés » = tout événement lié au diabète, décès lié au diabète, mortalité toutes causes, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, amputation ou décès lié à une atteinte vasculaire périphérique, complication microvasculaire.

Analyse statistique :

L'analyse statistique a été faite en intention de traiter. Les tests statistiques étaient bilatéraux (2p). Pour les événements majeurs, les intervalles de confiance ont été donnés à 95 % ; pour les événements isolés, les intervalles de confiance ont été donnés à 99 %.

La puissance de cette étude pour mettre en évidence des différences entre les 2 groupes était de 83 % pour l'ensemble des événements liés au diabète et de 23 % pour les décès liés au diabète.

ANNEXE 2 L'EQUATION DE FRAMINGHAM

1. Modèle d'Anderson (76)

La probabilité (P) de survenue d'une maladie coronaire pendant une période de temps t, (P_t)

est : $P_t = 1 - \exp(-e^u)$

Avec :

$U = \frac{\text{Log}(t) - \mu}{\sigma}$ (valeur de t de 4 à 12 ans) ou $\mu = m_0 + m$ et $\sigma = \exp(s_0 + s_1 * m)$

Les facteurs de risque sont donnés par :

Pour les hommes :

$m = a + c_1 * \text{Log}(\text{âge}) + c_2 * \text{DIAB}$

Pour les femmes :

$m = a + d_1 + d_2 * [\text{Log}(\text{âge}/74)]^2 + d_3 * \text{DIAB}$

Avec pour les hommes et les femmes :

$a = \lambda + e_1 * \text{Log}(\text{SBP}) + e_2 * \text{tabagisme} + e_3 * \text{Log}(\text{TC}/\text{HDL}) + e_4 * \text{LVH}$

ou :

$\lambda = \text{constante}$

SBP = pression artérielle systolique (mmHg)

Tabagisme = 0 ou 1 (tabagisme = 1, pas de tabagisme = 0)

TC = cholestérol total (mg/100 ml)

HDL = HDL-cholestérol (mg/100 ml)

LVH = survenue d'une hypertrophie ventriculaire gauche (oui = 1 / non = 0)

Âge = âge en années

DIAB = diabète (oui = 1 / non = 0) (oui = diabète défini par une glycémie = 140 mg/100 ml)

L'hypertrophie ventriculaire gauche et le diabète sont cotés 0 si ils ne sont pas diagnostiqués.

Valeurs des coefficients basée sur l'étude de FRAMINGHAM :

$m_0 = 4,4181$; $s_0 = -0,3155$; $s_1 = -0,2784$; $c_1 = -1,4792$; $c_2 = -0,1759$; $d_1 = -5,8549$;

$d_2 = 1,8515$; $d_3 = -0,3758$; $e_1 = -0,9119$; $e_2 = 0,2767$; $e_3 = -0,7181$; $e_4 = -0,5865$;

$\lambda = 11,1122$

2. Modèle modifié Framingham-Anderson (77)

L'équation est la même que dans le modèle d'Anderson. Seule la valeur de λ est différente et est égale à 11,44.

ANNEXE 3

Événements survenus chez les patients diabétiques à l'inclusion en relation avec le groupe thérapeutique - Étude HOT (92)

groupe PAD = 90 mmHg, n = 501 ; groupe PAD = 85 mmHg, n = 501 ; groupe PAD = 80 mmHg, n = 499.

Événements	Nombre d'événements	Événements / 1 000 personnes-année	P de tendance	Comparaison	Risque relatif IC à 95 %
Événements cardio-vasculaires majeurs :					
≤ 90 mmHg	45	24,4		90 vs 85	1,32 (0,84 - 2,06)
≤ 85 mmHg	34	18,6		85 vs 80	1,56 (0,91 - 2,67)
≤ 80 mmHg	22	11,9	0,005	90 vs 80	2,06 (1,24 - 3,44)
Événements cardio-vasculaires majeurs y compris infarctus silencieux :					
≤ 90 mmHg	48	26,2		90 vs 85	1,13 (0,75 - 1,71)
≤ 85 mmHg	42	23,3		85 vs 80	1,42 (0,89 - 2,26)
≤ 80 mmHg	30	16,4	0,045	90 vs 80	1,60 (1,02 - 2,53)
Tout infarctus du myocarde					
≤ 90 mmHg	14	7,5		90 vs 85	1,75 (0,73 - 4,17)
≤ 85 mmHg	8	4,3		85 vs 80	1,14 (0,41 - 3,15)
≤ 80 mmHg	7	3,7	0,11	90 vs 80	2,01 (0,81 - 4,97)
Tout infarctus du myocarde y compris infarctus silencieux :					
≤ 90 mmHg	18	9,7		90 vs 85	1,12 (0,57 - 2,19)
≤ 85 mmHg	16	8,7		85 vs 80	1,07 (0,53 - 2,16)
≤ 80 mmHg	15	8,1	0,61	90 vs 80	1,20 (0,60 - 2,38)
Tout accident vasculaire cérébral :					
≤ 90 mmHg	17	9,1		90 vs 85	1,30 (0,63 - 2,67)
≤ 85 mmHg	13	7,0		85 vs 80	1,10 (0,50 - 2,40)
≤ 80 mmHg	12	6,4	0,34	90 vs 80	1,43 (0,68 - 2,99)
Mortalité cardio-vasculaire :					
≤ 90 mmHg	21	11,1		90 vs 85	0,99 (0,54 - 1,82)
≤ 85 mmHg	21	11,2		85 vs 80	3,0 (1,29 - 7,13)
≤ 80 mmHg	7	3,7	0,016	90 vs 80	3,0 (1,28 - 7,08)
Mortalité totale :					
≤ 90 mmHg	30	15,9		90 vs 85	1,03 (0,62 - 1,71)
≤ 85 mmHg	29	15,5		85 vs 80	1,72 (0,95 - 3,14)
≤ 80 mmHg	17	9,0	0,068	90 vs 80	1,77 (0,98 - 3,21)

Source (92).

ANNEXE 4**Proportion de patients ayant des événements néphrologiques en fonction de leur groupe d'objectif glycémique. Cohorte UKPDS (4).**

	Nombre de patients		Pourcentage de patients en progression		χ^2 P	RR pour le contrôle glycémique intensif
	Intensif	Conventionnel	Intensif	Conventionnel		
Microalbuminurie						
0 année	2 408	994	273 (11,3)	127 (12,8)	0,24	0,89 (0,68-1,15)
3 années	2 536	1048	305 (12,0)	152 (14,5)	0,043	0,83 (0,65-1,05)
6 années	2 277	938	368 (16,2)	172 (18,3)	0,13	0,88 (0,71-1,09)
9 années	1 759	721	338 (19,2)	183 (25,4)	0,00062	0,76 (0,62-0,91)
12 années	912	348	210 (23,0)	119 (34,2)	0,000054	0,67 (0,53-0,86)
15 années	247	95	67 (27,1)	37 (39,0)	0,033	0,70 (0,46-1,07)
Protéinurie						
0 année	2 408	994	40 (1,7)	21 (2,1)	0,37	0,79 (0,40-1,56)
3 années	2 536	1048	43 (1,7)	26 (2,5)	0,12	0,68 (0,36-1,29)
6 années	2 277	938	72 (3,2)	33 (3,5)	0,61	0,90 (0,53-1,53)
9 années	1 759	721	77 (4,4)	47 (6,5)	0,026	0,67 (0,42-1,07)
12 années	912	348	62 (6,8)	36 (10,3)	0,036	0,66 (0,39-1,10)
15 années	247	95	18 (7,3)	12 (12,6)	0,12	0,58 (0,23-1,43)
Doublement de la créatininémie						
0-3 années	2 382	992	8 (0,34)	5 (0,5)	0,47	0,67 (0,15-2,88)
0-6 années	2 150	895	7 (0,33)	7 (0,78)	0,090	0,42 (0,10-1,64)
0-9 années	1 547	625	11 (0,71)	11 (1,76)	0,027	0,40 (0,14-1,20)
0-12 années	770	284	7 (0,91)	10 (3,52)	0,0028	0,26 (0,07-0,91)
0-15 années	199	71	7 (3,52)	2 (2,82)	0,78	1,25 (0,16-9,55)

RR : risque relatif

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. Veterans Health Administration.

Clinical guidelines for management of patients with diabetes mellitus.
Washington (DC): VHA Headquarters ; 1997.

2. American Diabetes Association.

Clinical practice recommendations. 1998.
Diabetes Care 1998; 21(Suppl): S1-98.

3. Vijan S, Stevens DL, Herman WH, Funnell MM, Standiford CJ.

Screening, prevention, counseling, and treatment for the complications of type II diabetes mellitus.
Putting evidence into practice.
J Gen Intern Med 1997; 12: 567-80.

4. United Kingdom Prospective Diabetes Study.

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

5. Delcourt C, Papoz L.

Le diabète et ses complications dans la population française.
Paris: Éditions INSERM ; 1996.

6. Colvez A, Eschwège E, Michel E, Hatton F.

Le diabète en médecine libérale. Données de l'enquête nationale INSERM sur la médecine libérale (1974-75).
Diabète Métab 1983; 9: 69-74.

7. Papoz L.

Utilization of drug sales data for the epidemiology of chronic disease: the example of diabetes. The EURODIAB Subarea C Study Group.
Epidemiology 1993; 4: 421-7.

8. Blazy D, Nguyen M.

La population diabétique en France. Résultats d'une étude portant sur un panel représentatif.
Diabète Métab 1993; 19: 483-90.

9. Sermet C.

De quoi souffre-t-on ? Description et évolution de la morbidité déclarée 1980-1991.
Solidarité Santé 1994; 1: 37-56.

10. Mesbah M, Chwalow AJ, Balkau B, Costagliola D, Vauzelle-Kervroedan F, Eschwège E.

Prévalence du diabète non insulino-dépendant estimé à partir des médecins généralistes en France.
Rev Épidémiol Santé Publ 1995; 43: 225-30.

11. United Kingdom Prospective Diabetes Study.

UKPDS VIII. Study design, progress and performance.
Diabetologia 1991; 34: 877-90.

12. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.

Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients.

Diabetes Care 1996; 19: 1445-8.

13. American Diabetes Association.

Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Diabetes Care 1998; 21(Suppl): S5-19.

14. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ.

Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in general caucasian population. The Hoorn study.

Diabetologia 1996; 39: 298-305.

15. European Diabetes Epidemiology Study Group.

Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of european epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group.

BMJ 1998; 317: 371-5.

16. Haut Comité de la Santé Publique.

Diabète. Prévention, dispositifs de soin et éducation du patient. Rapport du groupe de travail.

Paris: HCSP ; 1998.

17. 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. The SID-AMD Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration.

Diabetes Care 1996; 19: 927-33.

18. Litzelman DK, Siemenda CW, Langefeld CD, Hays LM, Welch MA, Bild DE, et al.

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.

19. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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.

20. Gaster B.

The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes.

Arch Intern Med 1998; 158: 134-40.

21. Lee ET, Lee VS, Lu M, Russell D.

Development of proliferative retinopathy in NIDDM. A follow-up study of americans indians in Oklahoma.

Diabetes 1992; 41: 359-67.

22. Hamman RF, Mayer EJ, Moo-Young GA, Hidebrandt W, Marshall JA, Baxter J.

Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-hispanic whites and hispanics with NIDDM. San Luis Valley Diabetes Study.

Diabetes 1989; 38: 1231-7.

23. Howard-Williams J, Hillson RM, Bron A, Awdry P, Mann JI, Hockaday TDR.

Retinopathy is associated with higher glycaemia in maturity-onset type diabetes.
Diabetologia 1984; 27: 198-202.

24. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ.

Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy.
Arch Intern med 1994; 154: 2169-78.

25. Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E, Kreiner S, Salling N, Deckert T, Nerup J.

The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: 1. long-term survival with and without late diabetic complications.
Diabet Med 1987; 4: 201-10.

26. Kunzelman CI, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH.

Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in the Pima indians.
Kidney Int 1989; 35: 681-7.

27. Knowler WC, Kunzelman CL.

Population comparisons of the frequency of diabetic nephropathy.
In: Mogensen CE, editor. The kidney and hypertension in diabetes mellitus. Boston (Mass) Marinus Nijhoff Publishing ; 1988. p.25-32.

28. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR.

The changing natural history of nephropathy in type I diabetes.
Am J Med 1985; 78: 785-94.

29. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T.

Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study.
Diabetologia 1983; 25: 496-501.

30. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Shtonen O, Uusitupa M.

Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med 1995; 333: 89-94.

31. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al.

Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II.
Diabetes 1990; 39: 1116-24.

32. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH.

A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population.
Diabetologia 1993; 36: 150-4.

33. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Ditchy WJ, Klein R, Pach JM, et al.

The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study.
Neurology 1993; 43: 817-24.

34. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA.

Complications: neuropathy, pathogenetic considerations.
Diabetes Care 1992; 15: 1902-25.

35. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al.

Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy.

N Engl J Med 1991; 325: 836-42.

36. Klein WR, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ.

The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR): XIV. ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy.

Arch Ophthalmol 1994; 112: 1217-28.

37. Klein R.

Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes.

Diabetes Care 1995; 18: 258-68.

38. Klein R, Moss S.

A comparison of the study populations in the diabetes control and complications trial and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. The Diabetes Control and Complications Trials (DCCT) Research Group.

Arch Intern Med 1995; 155: 745-54.

39. University Group Diabetes Program (UGDP).

Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with older-onset diabetes.

Diabetes 1982; 31: 1-81.

40. 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 NIDDM: a randomized prospective 6-year study.

Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-17.

41. Abaira AC, Colwell JAS, Nuttali FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP.

Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM).

Diabetes Care 1995; 18: 1113-23.

42. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA.

Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes.

Ann Intern Med 1997; 127: 788-95.

43. Kannel WB, McGee DL.

Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study.

JAMA 1979; 241: 2035-8.

44. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.

Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial.

Diabetes Care 1993; 16: 434-44.

45. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al.

A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women.

Arch Intern Med 1991; 151: 1141-7.

46. Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, d'Agostino RB, Nathan DM, et al.

Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). The NIDDM Patient Outcome Research Team.

Am J Med 1997; 102: 38-47.

47. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svärdsudd K, Tibblin G.

Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913.

Diabetologia 1992; 35: 766-70.

48. Uusitupa MIJ, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K.

Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects.

Diabetologia 1993; 36: 1175-84.

49. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laasko M.

NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects.

Diabetes 1994; 43: 960-7.

50. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH.

Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM.

Diabetes 1995; 44: 1303-9.

51. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al.

Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23).

BMJ 1998; 316: 823-8.

52. Wilson PWF, Cupples LA, Kannel WB.

Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study.

Am Heart J 1991; 121: 586-90.

53. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al.

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.

J Am Coll Cardiol 1995; 26: 57-65.

54. Gillery P, Vassault A.

Hémoglobines glyquées.

Cahier de Formation-Hémoglobines 1997; 3: 11-38.

55. Gillery P, Dumont G, Vassault A.

Evaluation of GHb assays in France by national quality control surveys.

Diabetes Care 1998; 21: 265-70.

56. Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JTM.

The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects.

Diabetes Care 1997; 20: 1482-6.

57. Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Scottt, Koeske R, Hagg S.

Does self-monitoring of blood levels improve dietary compliance for obese patients with type II diabetes ?

Am J Med 1986; 81: 830-6.

58. Fontbonne A, Billault B, Acosta M, Percheron C, Varenne P, Bessse A, et al.

Is glucose self-monitoring beneficial in non-insulin-treated diabetic patients? Results of a randomized comparative trial.

Diabète Métab 1989; 15: 255-60.

59. Allen BT, Delong ER, Feussner JR.

Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus.

Randomized controlled trial comparing blood and urine testing.

Diabetes Care 1990; 13: 1044-50.

60. Rutten G, Van Eijk J, de Nobel E, Beck M, Van Der Velden H.

Feasibility and effects of a diabetes type 2 protocol with blood glucose self-monitoring in general practice.
J Fam Pract 1990; 7: 273-8.

61. Estey AL, Tan MH, Mann K.

Follow-up intervention: its effect on compliance behavior to a diabetes regimen.
Diabetes Educ 1990; 16: 291-5.

62. Gallichan MJ.

Self-monitoring by patients receiving oral hypoglycaemic agents: a survey and a comparative trial.
Practical Diabetes 1994; 11: 28-30.

63. Martin BJ, Young RE, Kesson CM.

Home monitoring of blood glucose in elderly non-insulin-dependent diabetics.
Practical Diabetes 1986; 3: 37.

64. Cohen M, Zimmet P.

Self-monitoring of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Med J Aust 1983; 2: 377-80.

65. Malik RL, Horwitz DL, McNabb WL, Takaki ET, Hawkins HA, Keys AG, Unterman TG.

Adjustment of caloric intake based on self-monitoring in noninsulin-dependent diabetes-mellitus. Development and feasibility.
J Am Diet Assoc 1989; 89: 960-1.

66. Tajima N, Yamada C, Asukata I, Yamamoto K, Hokari M, Sakai T.

Pilots with non-insulin-dependent diabetes mellitus can self-monitor their blood glucose.
Aviat Space Environ Med 1989; 60: 457-9.

67. Patrick AW, Gill GV, MacFarlane IA, Cullen A, Power E, Wallymahmed M.

Home glucose monitoring in type 2 diabetes: is it a waste of time?
Diabet Med 1994; 11: 62-5.

68. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM.

Tests of glycemia in diabetes.
Diabetes Care 1995; 18: 896-909.

69. Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L.

Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study.
Diabetes Care 1998; 21: 539-45.

70. Turner R, Cull C, Holman R.

United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized controlled trial on the effect of improved metabolic control on complication in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Ann Intern Med 1996; 124: 136-45.

71. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J.

Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. The DIS Group.
Diabetologia 1996; 39: 1577-83.

72. Mogensen CE.

Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes.
N Engl J Med 1984; 310: 356-60.

73. Chan JC, Cheung CK, Cheung MYF, Swaminathan R, Critchley JAJH, Cockram CS.

Abnormal albuminuria as a predictor of mortality and renal impairment in Chinese patients with NIDDM.
Diabetes Care 1995; 18: 1013-6.

74. Dinneen SF, Gerstein HC.

The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature.
Arch Intern Med 1997; 157: 1413-8.

75. Niskanen LK, Penttilä I, Parviainen M, Uusitupa MIJ.

Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM.
Diabetes Care 1996; 19: 486-93.

76. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB.

An updated coronary risk profile. A statement for health professionals.
Circulation 1991; 83: 356-62.

77. Laurier D, Chau NP, Cazelles B, Segond P.

Estimation of CHD risk in a french working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group.
J Clin Epidemiol 1994; 47: 1353-64.

78. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al.

The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators.
N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.

79. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjeksus J, Faergeman O, Olsson Ag, Thorgeirsson G.

Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).
Diabetes Care 1997; 20: 614-20.

80. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Jacfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ.

Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group.
N Engl J Med 1995; 333 :1301-1307.

81. Pyörälä K, de Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D.

Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Arteriosclerosis Society and European Society of Hypertension.
Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.

82. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

Conférence de consensus sur l'arrêt de la consommation du tabac.
Paris: ANAES ; 1998.

83. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al.

United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors.
Arch Ophthalmol 1998; 116: 297-303.

84. Falkenberg M, Finnström K.

Associations with retinopathy in type 2 diabetes: a population-based study in a Swedish rural area.
Diabet Med 1994; 11: 843-9.

85. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW.

Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM.
Diabetes Care 1996; 19: 1243-8.

86. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al.

Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation.

Am J Kidney Dis 1995; 25: 107-12.

87. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics.

Diabetologia 1985; 28: 615-40.

88. Assmann G, Schulte H.

The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease.

Am Heart J 1988; 116: 1713-24.

89. Hypertension in Diabetes Study (HDS) Group.

Hypertension in diabetes study (HDS). 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications.

J Hypertens 1993; 11: 309-17.

90. United Kingdom Prospective Diabetes Study.

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

91. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans.

In: Recommandations et références médicales 1997. Paris: ANAES ; 1998 ; p. 241-77.

92. 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.

93. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.

The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.

N Engl J Med 1996; 335:1001-9.

94. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whithney E, Shapiro DR, Beere PA, et al.

Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS.

JAMA 1998; 279: 1615-22.

95. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K.

Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes.

Circulation 1993; 88: 1421-30.

96. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH.

Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study.

Diabetes Care 1992; 15: 820-5.

97. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale.

Hypolipidémiants. Recommandations et références médicales.

Concours Méd 1996; 39: 58-72.

98. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, et al.

Diabetic retinopathy.

Diabetes Care 1998; 21: 143-56.

99. Cohen O, Norymberg K, Neumann E, Dekel H.

Complication-free duration and the risk of development of retinopathy in elderly diabetic patients.

Arch Intern Med 1998; 158: 641-4.

100. Davis TME, Stratton IM, Fox CJ, Holman RR, Turner RC.

U.K. prospective diabetes study 22. The U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Diabetes Care 1997; 20: 1435-41.

101. Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachat AP.

Screening for diabetic retinopathy.

An Intern Med 1992; 116: 660-71.

102. Delcourt C, Villatte-Cathelineau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L.

Clinical correlates of advanced retinopathy in type II diabetic patients: implications for screening. The CODIAB-INSERM-Zeneca Pharma Study Group.

J Clin Epidemiol 1996; 49: 679-85.

103. Bachmann M, Nelson S.

Screening for diabetic retinopathy: a quantitative overview of the evidence, applied to the populations of health authorities and boards.

Bristol: University of Bristol, Health Care Evaluation Unit 1996; 44P.

104. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL.

The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more.

Arch Ophthalmol 1989; 107: 244-9.

105. Maghlaoua M, Halimi S, Cordonnier D, Zmirou D, Balducci F, Benhamou PY, et al.

Les diabétiques traités en France pour insuffisance rénale chronique. Enquête épidémiologique UREMEDIAB 2. Résultats préliminaires.

Paris: Alfediam ; 1997.

106. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M.

Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus: an autopsy study.

J Intern Med 1991; 229: 489-92.

107. 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(Suppl): 31-4.

108. Marre M, Girault A, Vasmant D.

Prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 français suivis par leur médecin généraliste.

Diabètes Métabol 1995; 21: 34-40.

109. Savage S, Nagel NJ, Estacio RO, Lukken N, Schrier RW.

Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes.

Am J Kidney Dis 1995; 25: 836-44.

110. Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P, Guilloteau G, Bled F, Le Jeune JJ, Fressinaud P, Marre M.

Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension.

Clin Nephrol. 1997; 48: 92-7.

111. Klein R, Klein BEK, Moss SE.

Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. A population-based perspective.

Diabetes 1993; 42: 381-9.

112. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

Recommandations pour la pratique clinique. Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale. Recommandations pour la pratique clinique.

Néphrologie 1997; 18: 1-275.

113. Reference values in human chemistry.

Paris : S Karger ; 1973.

114. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C.

Screening early renal failure. Thresholds of serum creatinine determined by roc curves.

Kidney Int in press 1998.

115. Gauthier JB, Cahagne B, Edan G, Balarac N, Halimi S, Allanic B.

Neuropathie diabétique périphérique. Recommandations de l'Alfediam.

Diabètes Métabol 1997;23 : 25-35.

116. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K.

Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects.

Diabetes 1989; 38: 1307-13.

117. Valensi P, Attali JR, Gagant S.

Reproductibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. The French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy.

Diabet Med 1993; 10: 933-9.

118. Gentile S, Turco S, Corigliano G, Marmo R.

Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study in the Campania region. The S.I.M.S.D.N. Group.

Acta Diabetol 1995; 32: 7-12.

119. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA.

A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy.

Diabetes Care 1994; 17: 1281-9.

120. Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, Hartner JA, Zwemer FL, Pettitt DJ.

Lower-extremity amputations in NIDDM. 12 year follow-up study in pima indians.

Diabetes Care 1988; 6: 8-16.

121. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, Larsson J.

Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation.

J Intern Med 1994; 235: 463-71.

122. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M.

Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM.

Diabetes Care 1996; 19: 607-12.

123. Bild DE, Delby JV, Sinnock P, Browner WS, Braverman P, Showstack JA.

Lower-extremity amputation in people with diabetes. Epidemiology and prevention.

Diabetes Care 1989; 12: 24-31.

124. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM.

Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria.

Diabetes Care 1992; 15: 1386-9.

125. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F.

Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM.

Diabetes Care. 1997; 20: 1273-8.

126. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM.

The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study.

Diabetes Care 1994; 17: 557-60.

127. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa MIJ.

Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis.

Diabetes 1996; 45: 308-15.

128. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF.

Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic deaths.

Diabetologia 1991; 34: 182-5.

129. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H.

Prevalence and prediction of silent ischaemia in diabetes mellitus: a population-based study.

Cardiovas Res 1997; 34: 241-7.

130. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) Group.

Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus.

Am J Cardiol 1997; 79: 134-9.

131. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P.

Detection of coronary artery disease in diabetic patients.

Diabetologia 1995; 38: 726-31.

BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

Guidelines for good practice in the diagnosis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Report of a joint working party of the British Diabetic Association, the research unit of the Royal College of Physicians, and the Royal College of General Practitioners.

J R Coll Phys London 1993; 27: 259-66.

Related guidelines and reviews-diabetes: control and complications.

Abstr Clin Care Guidelines 1995; september: 19-22.

Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Electrodiagnostic measures.

Diabetes Care 1992; 15: 1087-1091.

National diabetes awareness month-november 1997.

JAMA 1997; 278: 1564-65.

Trends in the prevalence and incidence of self-reported diabetes mellitus-united states, 1980-1994.

JAMA 1997; 278: 1564-65.

International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy. Developed at a meeting of a pilot Working Party held in Brussels, Belgium, on 13 april 1995 and a meeting of a full Working party held in London, U.K, on 20-22 october 1995.

Abingdon (UK): The Medicine Group ; 1996.

Traitement du diabète non insulino-dépendant de la personne âgée.

Rev Gériatrie 1997; 22: 753-60.

Diabetes and the heart.

Lancet 1997; 350: 1-32.

New recommendations and principles for diabetes management.

Nutr Rev 1994; 52: 238-41.

Abbott KC, Sanders LR, Bakris GL.

Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Implications for renal survival.

Arch Intern Med 1994; 154: 146-53.

Agardh CD, Agardh E, Torffvit O.

The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care.

Diabetes Res Clin Pract 1997; 35: 113-21.

Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C.

The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy.

Diabet Med 1993; 10: 555-9.

Agency for Health Care Policy and Research.

Measuring health care quality: diabetes.

Rockville (MD): AHCPR ; 1996.

Ahluwalia G, Jain P, Chugh SK, Wasir HS, Kaul U.

Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function.

Int J Cardiol 1995; 48: 147-53.

Alberti KGMM, Gries FA, Jervell J, Krans HM.

A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. European NIDDM Policy Group.

Diabet Med 1994; 11: 899-909.

Alberti KGMM, Gries FA.

Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view.

Diabet Med 1988; 5: 275-81.

Alberti KGMM, Zimmet PZ.

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Diabet Med 1998; 15: 539-53.

Alfediam.

Le projet DIABEST.

Available from : <http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/diabest.htm> ; 1997.

Alfediam.

Neuropathie autonome chez le diabétique.

Available from : <http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/Alfediam-neurat.html> ; 1998.

Alfediam.

Recommandations de l'Alfediam pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique.

J Fr d'Ophthalmol 1997; 20: 302-10.

Alzaid AA.

Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview.

Diabetes Care 1996; 19: 79-89.

American College of Obstetricians Gynecologists.

Diabetes and pregnancy.

ACOG Technical Bulletin 1994; 200: 1-8.

American Diabetes Association.

The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. Consensus statement.

Diabetes Care 1996; Suppl: 1-12.

American Diabetes Association.

Medical management of non-insulin-dependent (type II) diabetes. 3rd ed.

Alexandria (VA) : ADA ; 1994.

American Diabetes Association.

Standards of medical care for patients with diabetes mellitus.

Diabetes Care 1997; 21: 1-18.

Andersson DK.

The importance of tight blood glucose control in diabetes.

Scand J Prim Health Care 1995; 13: 81-2.

Aso Y, Inukai T, Takemura Y.

Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser doppler flowmetry: a new approach to the diagnosis of diabetic peripheral autonomic neuropathy.

Diabetes Care 1997; 20: 1324-8.

Association Canadienne du Diabète.

Recommandations portant sur l'autosurveillance de la glycémie chez les sujets atteints de diabète sucré.

Toronto (ON) :ACD ; 1998.

Awh CC, Cupples HP, Javitt JC.

Improved detection and referral of patients with diabetic retinopathy by primary care physicians.

Arch Intern Med 1991; 151: 1405-8.

Balkau B, Eschwège E, Tichet J, Marre M.

Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a french epidemiological study (DESIR).The DESIR. Study Group.

Diabète Métab 1997; 23: 428-34.

Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyörälä M, Forhan A.

High blood pressure concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men.

Diabetes Care 1998; 21: 360-7.

Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, et al.

Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota.

Diabetes 1988; 37: 405-12.

Ballard DJ, Melton LJ, Dwyer MS, Trautmann JC, Chu CP, O'Fallon WM, et al.

Risk factors for diabetic retinopathy: a population-based study in Rochester, Minnesota.

Diabetes Care 1986; 9: 334-42.

Bantle JP.

Current recommendations regarding the dietary treatment of diabetes mellitus.

Endocrinologist 1994; 4: 189-95.

Bauduceau B, Chatellier G, Cordonnier D, Marre M, Mimran A, Monnier L.

Hypertension artérielle et diabète. 1^{re} partie : état de la question. Recommandation de l'Alfediam.

Available from: <http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabete/Vie-de-Alfediam/alfediam-HTA.html> ; 1998.

Beks PH, MacKaay AJC, de Neeling JND, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ.

Peripheral arterial disease: a relation to glycemic level in an elderly caucasian population: the Hoorn study.

Diabetologia 1995; 38: 86-96.

Bell DS, Yumuk VD.

Low incidence of false-positive exercise thallium 201 scintigraphy in a diabetic population.

Diabetes Care 1996; 19: 185-6.

Belmin J, Valensi P.

Diabetic neuropathy in elderly patients. What can be done?

Drugs Aging 1996; 8: 416-29.

Benhamou AC, Dadon M, Emmerich J, Fontaine P, Got I, Guillausseau PJ, et al.

Artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. Recommandations de l'Alfediam.
Diabètes Métab 1997; 23: 541-8.

Berger M, Jörgens V, Flatten G.

Health care for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The German experience.
Ann Intern Med 1996; 124: 153-5.

Bienstock JL, Blakemore KJ, Wang E, Presser D, Misra D, Pressman EK.

Managed care does not lower costs but may result in poorer outcomes for patients with gestational diabetes.
Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1035-7.

Bierema LL, Ebell MH.

How do patients think about diabetes?
J Fam Pract 1998; 46: 16-7.

Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, Simoni G, Sampietro L, Storace D, et al.

Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects.
Diabetologia 1998; 41: 121-4.

Bouhanick B, Marre M, Berrut G, Bacquaert K.

Quand demander et comment interpréter une microalbuminurie ?
Concours Méd 1998; 120: 1081-84.

Bouhanick B, Berrut G, Fabbri P, Fressinaud P, Marre M.

La néphropathie chez le diabétique non insulinodépendant.
Presse méd 1996; 25: 1251-6.

Bouhanick B, Berrut G, Fressinaud P, Marre M.

Microalbuminurie et diabète non insulinodépendant : interprétation pratique et conséquences thérapeutiques.
Diabètes Métab 1995; 21: 295-98.

Braune HJ.

Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients.
Electromyogr Clin Neurophysiol 1997; 37: 399-407.

Bretzel RG.

Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy.
Am J Hypertens 1997; 10: 208S-17S.

Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Sandvik L, Hanssen KF.

Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study.
BMJ 1992; 304: 19-22.

Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G.

Promoting weight loss in type II diabetes.
Diabetes Care 1996; 19: 613-24.

Brun JM, Drouin P, Berthezene F, Jacotot B, Pometta D.

Dyslipidémies du patient diabétique. Recommandations de l'Alfediam.
Available from : <http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/alfediam-lipides> ; 1998.

Brun JM.

Quel objectif de triglycéridémie rechercher lors du traitement du diabète non insulino-dépendant ?
Diabètes Métab 1997; 23: 258-63.

Burge MR, Schmitz-Fiorentino K, Fischette C, Qualls CR, Schade DS.

A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus.
JAMA 1998; 279: 137-43.

Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment.

Troglitazone for type II diabetes.
Issues in Emerging Health Technologies 1997; 1: 1-3.

Canadian Diabetes Advisory Board.

Clinical practice guidelines for treatment of diabetes mellitus.
Can Med Assoc J 1992; 147: 697-712.

Caprio S, Wong S, Alberti KGMM, King G.

Cardiovascular complications of diabetes.
Diabetologia 1997; 40: B78-82.

Caputo GM, Cavanaugh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW.

Assessment and management of foot disease in patients with diabetes.
N Eng J Med 1994; 331: 854-60.

Carney T.

Review: prompted follow-up by specialists and GPs produces similar outcomes for diabetes mellitus.
ACP J Club 1998; 120: 57.

Centers for Disease Control.

The prevention and treatment of complications of diabetes mellitus: a guide for primary care practitioners.
Atlanta (GA) : CDC ; 1991.

Charbonnel B.

Le contrôle glycémique est important pour prévenir les complications cardio-vasculaires du diabétique non insulino-dépendant.
STV Sang Thromb Vaiss 1997; 9: 78-83.

Charbonnel B, Laurent C.

Prévention de la macroangiopathie du diabète de type 2 en pratique clinique.
Diabètes Métab 1994; 20: 366-74.

Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervöeden F, Thibault N, Eschwège E.

Revision of diagnostic criteria for diabetes (letter).
Lancet 1996; 348: 1657-8.

Chen MS, Kao CS, Fu CC, Chen CJ, Tai TY.

Incidence and progression of diabetic retinopathy among non-insulin-dependent diabetic subjects: a 4-year follow-up.
Int J Epidemiol 1995; 24: 787-95.

Chittenden SJ, Shami SK.

Microvascular investigations in diabetes mellitus.
Postgrad Med J 1993; 69: 419-28.

Chwalow AJ, Costagliola D, Mesbah M, Moret L, Eschwège E.

Diagnostic et évaluation de stratégies éducatives pour les diabétiques non insulino-dépendants et leurs médecins traitants en France (EDIAB).

In : Journées Annuelles de Diabétologie. Paris : Flammarion, Médecine et Sciences ; 1991.p. 253-9.

Clark CM, Vinicor F.

Introduction: risks and benefits of intensive management in NIDDM. The fifth regenstrief conference.

Ann Intern Med 1996; 124: 81-5.

Clark CM.

Where do we go from here?

Ann Intern Med 1996; 124: 184-6.

Cohen DL, Neil HAW, Thorogood M, Mann JI.

A population-based study of the incidence of complications associated with type 2 diabetes in the elderly.

Diabet Med 1991; 8: 928-33.

Colwell JA.

Controlling type 2 diabetes. Are the benefits worth the costs?

JAMA 1997; 278: 1700.

Colwell JA.

The feasibility of intensive insulin management in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Ann Intern Med 1996; 124: 131-5.

Colwell JA, Clark CM.

Forum two: unanswered research questions about metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Ann Intern Med 1996; 124: 178-9.

Cooper ME.

Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy.

Lancet 1998; 352: 213-9.

Cotton P.

Advances in diabetic retinopathy could save sight, money with more frequent eye exams.

JAMA 1990; 264: 2608-9.

Courrèges JP, Bacha J, Aboud E.

Prevalence and profile of renovascular disease in diabetic type II with severe hypertension.

J Hypertens 1997; 15: 1348.

Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H.

Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension.

JAMA 1996; 276: 1886-92.

de Sonnaville JJJ, Bouma M, Colly LP, Devillé 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.

Diabetologica 1997; 40: 1334-40.

de Sonnaville JJJ, van der Feltz, Van der Sloot D, Ernst L, Wijkel D, Heine RJ.

Retinopathy screening in type 2 diabetes: reliability of wide angle fundus photography.
Diabet Med 1996; 13: 482-6.

Deedwania PC.

Comparison of the prognostic values of ischemia during daily life and ischemia induced by treadmill exercise testing.
Am J Cardiol 1994; 73: 15B-8B.

Delcourt C, Villatte-Cathelineau B, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, Papoz L, Bensoussan D.

Visual impairment in type 2 diabetic patients. A multi-centre study in France. CODIAB-INSERM-ZENECA Pharma Study Group.
Acta Ophthalmol Scand 1995; 73: 293-8.

Dent MT, Ward JD, Ryder REJ.

Testing for diabetic neuropathy; part 1, somatic nerve function.
Pract Diabetes 1992; 9: 24-8.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group.

Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial.
JAMA 1996; 276: 1409-15.

Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, Webberley MJ, Fletcher RF, Taylor KG.

Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics : randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation.
BMJ 1989; 298: 227-30.

Dodson PM, Pacy PJ, Bal P, Kubicki AJ, Fletcher RF, Taylor KG.

A controlled trial of a high fibre, low fat and low sodium diet for mild hypertension in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients.
Diabetologia 1984; 27: 522-6.

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: 143-7.

Drash AL.

The child, the adolescent, and the Diabetes Control and Complications Trial.
Diabetes Care 1993; 16: 1515-6.

Ducimetiere P, Richard J, Claude JR, Warnet JM.

Rôle des facteurs de risque « classiques » dans la prédiction du risque de cardiopathies ischémiques.
In: Les cardiopathies ischémiques : incidence et facteurs de risque. L'étude prospective parisienne. Paris: INSERM ; 1981.p.35-52.

Dunn N, Pickering R.

Does good practice organization improve the outcome of care for diabetic patients?
Br J Gen Pract 1998; 48: 1237-40.

Dunn NR, Bough P.

Standards of care of diabetic patients in a typical english community.
Br J Gen Pract 1996; 46: 401-5.

Durlach V, Gillery P, Bertin E, Taupin JM, Grulet H, Gross A, Leutenberger M.

Serum lipoprotein (a) concentrations in a population of 819 non-insulin-dependent diabetic patients.
Diabète Métab 1996; 22: 319-23.

Dutch College of General Practitioners.

Diabète sucré de type II.

In : 5 examples of guidelines for general practice. The Hague : DCGP ; 1993. p.1-6.

Eastman RC, Keen H.

The impact of cardiovascular disease on people with diabetes: the potential for prevention.

Lancet 1997; 350: 29-32.

Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ.

Comparison of fasting and 2-hour glucose and Hba levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited.

Diabetes Care 1997; 20: 785-91.

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.

Fabbri P, Guilloteau G, Marre M.

Diabète non insulino-dépendant.

Eurobiologiste 1995; 30: 31-365-71..

Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT.

The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients.

Kidney Int 1982; 21: 730-8.

Feener EP, King GL.

Vascular dysfunction in diabetes mellitus.

Lancet 1997; 350: 9-13.

Fishbein HA.

Patient outcomes research and type II diabetes. The Agency for Health Care Policy and Research focuses on improving patient outcomes.

Diabetes Care 1993; 16: 656-7.

Fore WW.

Noninsulin-dependent diabetes mellitus. The prevention of complications.

Med Clin North Am 1995; 79: 287-98.

Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, et al.

The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction.

Ann Intern Med 1998; 128: 965-74.

Fuller JH.

Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus.

Hypertension 1985; 7: 3-7.

Fuller JH.

Hypertension and diabetes: epidemiologic aspects as a guide to management.
J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21(Suppl): S63-6.

Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH.

Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Prospective, observational study.
BMJ 1997; 314: 783-8.

Garber AJ, Campese VM, Franz MJ, Hoogwerf B, Levy J, Mitch W, Moore MA, et al.

Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus.
Diabetes Care 1994; 17: 1357-61.

Garg A.

High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis.
Am J Clin Nutr 1998; 67: 577S-82S.

Genes N, Vaur L, Dubroca I, Etienne S, Cambou JP, Danchin N.

Pronostic de l'infarctus du myocarde chez le patient diabétique. Résultats de l'étude épidémiologique.
Presse Méd 1998; 27: 1003-8.

Genuth S.

Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus.
Ann Intern Med 1996; 124: 104-9.

Germanaud J, Quiniou AI, Janvier M, Dat A.

Évaluation des modes de suivi du diabète non insulino-dépendant en Région Centre.
Rev méd Ass Maladie 1997; 2: 52-60.

Gohdes D, Rith-Najarian S, Acton K, Shields R.

Improving diabetes care in the primary health setting. The Indian Health Service experience.
Ann Intern Med 1996; 124: 149-52.

Gomes J, Lloyd O, Bener A, Poonambalam M.

Subclinical signs of renal dysfunction among garage workers.
J Environ Sci Health 1998;LA33: 129-46.

Goyder EC, McNally PG, Drucquer M, Spiers-Johannes N, Botha L.

Shifting of care for diabetes from secondary to primary care, 1990-5. Review of general practices.
BMJ 1998; 316: 1505-6.

Greenfield S, Kaplan SH, Silliman RA, Sullivan L, Manning W, d'Agostino R.

The uses of outcomes research for medical effectiveness, quality of care, and reimbursement in type II diabetes.
Diabetes Care 1994; 17: 32-9.

Greenfield S, Sullivan LM, Dukes KA, d'Agostino R, Dittus R, Wagner E, et al.

Estimating the impact of total illness burden on patient outcomes among patients with non-insulin dependent diabetes: a comparison of three co-morbidity measures.
Health Services Res 1995; 12: 85.

Greenfield S, Rogers W, Mangotich M, Carney MF, Tarlov AR.

Outcomes of patients with hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus treated by different systems and specialties. Results from the medical outcomes study.
JAMA 1995; 274: 1436-44.

Greenhalgh PM.

Shared care for diabetes: a systematic review.
London: Royal College of general Practitioners ; 1994.

Grenier B.

Les limites normales de la glycémie. Quel but clinique ?
Diabète Métab 1997 ; 24 : 68-74

Griffin S, Kinmonth AL.

Diabetes care: the effectiveness of systems for routine surveillance for people with diabetes.
In: Williams R Bennett P, Nicolucci A editors. Diabetes Module of Cochrane Database of Systematic reviews. Available in the Cochrane Library. The Cochrane Collaboration ; Issue 1. Oxford : Update Software ; 1998.

Griffith SP, Freeman WL, Shaw CJ, Mitchell WH, Olden CR, Figs LD.

Screening for diabetic retinopathy in a clinical setting. A comparison of direct ophthalmoscopy by primary care physicians with fundus photography.
J Fam Pract 1993; 37: 49-56.

Grimaldi A.

Pour améliorer la prise en charge du diabète non insulino-dépendant. Quelle relation médecin-malade ? Quelle organisation des soins ?
Concours Méd 1998; 120: 935-42.

Grimaldi A.

Les complications du diabète chez le sujet âgé.
Rev Gériatr 1995; 20: 13-5.

Grimshaw G, Hood E, Baker R, Thompson J, Wilson A.

Effective coverage in schemes for diabetic retinopathy screening.
In: Williams R Bennett P, Nicolucci A editors. Diabetes Module of Cochrane Database of Systematic reviews. Available in the Cochrane Library. The Cochrane Collaboration ; Issue 1. Oxford : Update Software ; 1998.

Grossi SG, Skrepinski FB, De Caro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al.

Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin.
J Periodontol 1997; 68: 713-9.

Guillausseau PJ, Guillausseau-Scholer C.

Particularité de la prise en charge et du traitement du diabète du sujet âgé.
Rev Gériatr 1995; 20: 16-20.

Haffner SM, Fong D, Stern MP, Pugh JA, Hazuda HP, Patterson JK, et al.

Diabetic retinopathy in mexican americans and non-hispanic whites.
Diabetes 1988; 37: 878-84.

Hansson-Lundblad C, Agardh E, Agardh CD.

Retinal examination intervals in diabetic patients on diet treatment only.
Acta Ophthalmol Scand 1997; 75: 244-8.

Harper R, Ennis CN, Heaney AP, Sheridan P, Gormley M, Arkinson AB, et al.

A comparison of the effects of low-and conventional-dose thiazide diuretics on insulin action in hypertensive patients with NIDDM.
Diabetologia 1995; 38: 853-9.

Harris MI.

Medical care for patients with diabetes. Epidemiologic aspects.
Ann Intern Med 1996; 124: 117-22.

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR.

Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults.
Diabetes Care 1998; 21: 518-24.

Harris MI, Eastman RC.

Is there a glycemic threshold for mortality risk?
Diabetes Care 1998; 21: 331-3.

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.

Hegan MC, Mills KA, Gilliland AEW, Bell PM.

Diabetes care by general practitioners in Northern Ireland: present state and future trends.
Ulster Med J 1991; 60: 199-204.

Hendra TJ, Sinclair AJ.

Improving the care of elderly diabetic patients: the final report of the St Vincent Joint Task Force for Diabetes.
Age Ageing 1997; 26: 3-6.

Henry RR.

Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Ann Intern Med 1996; 124: 97-103.

Henry RR, Genuth S.

Forum One: current recommendations about intensification of metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Ann Intern Med 1996; 124: 175-7.

Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M, Nakanishi K, Sugimoto T, Ohashi Y, Murase T.

Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes.
Diabetes Care 1995; 18: 241-4.

Hiss RG.

Barriers to care in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Michigan experience.
Ann Intern Med 1996; 124: 146-8.

Hiss RG, Greenfield S.

Forum three: changes in the US health care system that would facilitate improved care for non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Ann Intern Med 1996; 124: 180-3.

Hoy W, Jim S, Warrington W, Light A, Megill D.

Urinary findings and renal function in adult Navajo Indians and associations with type 2 diabetes.
Am J Kidney Dis 1996; 28: 339-49.

Hseuh WA, Anderson PW.

Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus.
Hypertension 1992; 20: 253-63.

Humphrey ARG, Dowse GK, Thoma K, Zimmet PZ.

Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention : a 12-year follow-up study in Nauru.

Diabetes Care 1996; 19: 710-4.

Hunt LM, Pugh J, Valenzuela M.

How patients adapt diabetes self-care recommendations in everyday life.

J Fam Pract 1998; 46: 207-15.

Hypertension in Diabetes Study (HDS) Group.

Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients.

J Hypertens 1993; 11: 319-25.

Hypertension in Diabetes Study (HDS) Group.

Hypertension in Diabetes Study III. Prospective study of therapy of hypertension in type 2 diabetic patients: efficacy of ACE inhibition and B-blokade.

Diabetes Med 1994; 11: 773-82.

Harde A, Tuck M.

Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its complications. A state of the art review.

Drugs Aging 1994; 4: 470-91.

Inui A, Kitaoka H, Majima M, Takamiya S, Uemoto M, Yonenaga C, et al.

Effect of the Kobe earthquake on stress and glycemc control in patients with diabetes mellitus.

Arch Intern Med 1998; 158: 274-8.

International Diabetes Federation (European Region).

A strategy for arterial risk assessment and management in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation European Region.

Diabet Med 1997; 14: 611-21.

Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI.

Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus.

N Engl J Med 1998; 338: 867-72.

Ivanisevic M, Stanic R.

Importance of fluorescein angiography in the early detection and therapy of diabetic retinopathy.

Ophthalmologica 1990; 201: 9-13.

Jackson CA, Yulkin JS, Forrest RD.

A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glucosylated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community. The Islington Diabetes Survey.

Diabetes Res Clin Pract 1992; 17: 121-3.

Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL, Canner JK, Greenfield S.

Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the Federal Government. Implications for health-care reform.

Diabetes Care 1994; 17: 909-17.

Javitt JC, Aiello LP.

Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy.

Ann Intern Med 1996; 124: 164-9.

Kaltenthaler E, Morrell CJ, Booth A, Akehurst RL.

The prevention and treatment of diabetic foot ulcers. A review of clinical effectiveness studies.

J Clin Effectiveness 1998; 3: 99-104.

Keen H.

Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The United Kingdom experience.
Ann Intern Med 1996; 124: 156-9.

Keen H.

Impact of new criteria for diabetes on pattern of disease.
Lancet 1998; 352: 1000-1.

Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG.

Biological variation of glycated hemoglobin.
Diabetes Care 1998; 21: 261-64.

Kilpatrick ES, Dominiczak MH, Small M.

The effects of ageing on glycation and the interpretation of glycaemic control in type 2 diabetes.
Q J Med 1996; 89: 307-12.

Klein BE, Klein R, Wang Q, Moss SE.

Older-onset diabetes and lens opacities. The beaver dam eye study.
Ophthalmic Epidemiol 1995; 2: 49-55.

Klein R, Klein BEK, Moss SE.

Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus.
Ann Intern Med 1996; 124: 90-96.

Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ.

Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors.
Diabetes 1986; 35: 1332-9.

Kokot F.

Biochemical monitoring of diabetic patients.
Clin Nephrol 1996; 46: 266-8.

Krolewski AS, Warram JH.

Natural history of diabetic nephropathy. How much can it be changed?
Diabetes Rev 1995; 3: 446-9.

Krolewski AS, Warram JH, Freire MBS.

Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs.
Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 217-42.

Laakso M.

Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Finnish study.
Ann Intern Med 1996; 124: 127-30.

Lassmann-Vague V, Basdevant A, Cathelineau G, Fenichel P, Laborde D, Mouroux M, et al.

Grossesse et contraception chez la femme diabétique. Diabète gestationnel. Recommandations de l'Alfediam.
Available from : <http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/alfediam-grossesse> 1998; x: 17P.

Le Guludec D, Paillole C, Daou D, Faraggi M.

Intérêt de l'exploration myocardique par technique isotopique dans le diabète.

Ann Endocrinol 1997; 58: 47-54.

Lebovitz HE, Weigmann TB, Cnaan A, Shalinfar S, Sica DF, Broadstone V, et al.

Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria.

Kidney Int 1994; 45(Suppl): S150-5.

Leese GP, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP.

Detection of sight-threatening diabetic eye disease.

Diabet Med 1996; 13: 850-3.

Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG.

Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus.

Lancet 1997; 350: 14-19.

Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M.

Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Stroke 1998; 29: 635-9.

Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M.

Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM.

Diabetes 1997; 48: 1354-9.

Leiter LA.

Review: several interventions reduce complications in type 2 diabetes mellitus [letter].

ACP J Club 1998; march: 30.

Leutenegger M, Malgrange D, Boccalon H, Fontaine P, Got I, Valensi P, Yomkov B.

Le pied diabétique. Recommandations de l'Alfediam.

Available from : [Http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/alfediam-pied.html](http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/alfediam-pied.html) ; 1998.

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.

Liu QZ, Pettitt DJ, Hanson RL, Charles MA, Klein R, Bennett PH, Knowler WC.

Glycated haemoglobin, plasma glucose and diabetic retinopathy: cross-sectional and prospective analyses.

Diabetologia 1993; 36: 428-32.

Magennis A.

Diabetes health care.

Aust Fam Phys 1990; 19: 1291-2.

Mandrup-Poulsen T.

Diabetes.

BMJ 1998; 316: 1221-5.

Mangrum A, Bakris GL.

Predictors of renal and cardiovascular mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. A brief overview of microalbuminuria and insulin resistance.

J Diabetes Complications 1997; 11: 352-7.

Marre M, Girault A, Vasmant D.

Prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 français suivis par leur médecin généraliste.

Diabète Métab 1995; 21: 34-40.

Marre M, Bouhanick B, Berrut G, Fabbri P.

Quelles décisions prendre devant une microalbuminurie chez un diabétique ?

In : Journées Annuelles de Diabétologie. Paris : Flammarion Médecine et Sciences ; 1996. p.193-7.

Marshall CL, Bluestein M, Chapin C, Davis T, Gersten J, Harris C , et al.

Outpatient management of diabetes mellitus in five Arizona medicare managed care plans.

Am J Med Qual 1996; 11: 87-93.

Massin P.

Tout diabétique doit avoir un fond d'œil annuel.

Rev Prat MG 1998; 12: 9-14.

Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, Cathelineau B, Cathelineau G, Chaîne G, et al.

Recommandations pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. Recommandations de l'Alfediam.

Available from : <http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/alfediam-retine.html> 1998.

Massin P.

Rétinopathie diabétique. Physiothérapie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement.

Rev Prat 1997; 47: 571-6.

Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, Cathelineau B, Chaîne G, Coscas G.

Recommandations de l'Alfediam pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique.

J Fr Ophtalmol 1997; 20: 302-10.

Mayaudon H, Bauduceau B, Ducorps M, Belmejdoub G, Poirier JM.

Évolution à trois ans du niveau tensionnel des diabétiques non insulino-dépendants en fonction de leur microalbuminurie.

Arch Mal Cœur 1996; 89: 1045-9.

McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC.

Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes.

BMJ 1994; 308: 1323-8.

McDonald CJ, Overhage JM, Tierney WM, Abernathy GR, Dexter PR.

The promise of computerized feedback systems for diabetes care.

Ann Intern Med 1996; 124: 170-4.

McKenna K, Thompson C.

Microalbuminuria: a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus.

Scott Med J 1997; 42: 99-104.

Meadows KA, Rogers D, Greene T.

Attitudes to the use of health outcome questionnaires in the routine care of patients with diabetes. A survey of general practitioners and practice nurses.

Br J Gen Pract 1998; 48: 1555-9.

Meigs JB, Natahn DM, Wilson PWF, Cupples A, Singer DE.

Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of non diabetic glucose tolerance.

Ann Intern Med 1998; 128: 524-33.

Meyrier A.

Renal vascular lesions in the elderly: nephrosclerosis or atheromatous renal disease?

Nephrol Dial Transplant 1996; 11(Suppl): 45-52.

Ministère de la Santé et Bien-Être Social Canada.

Services de soins pour personnes diabétiques.

Ottawa (ON) : Ministère des Approvisionnements et Services Canada ; 1989.

Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al.

Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria.

Lancet 1995; 346: 1080-4.

Mogensen CE.

Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy.

BMJ 1982; 285: 685-8.

Mogensen CE.

Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy.

BMJ 1998; 317: 693-4.

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.

Morisaki N, Watanabe S, Kobayashi J, Kanzaki T, Takahashi K, Yokote K, et al.

Diabetic control and progression of retinopathy in elderly patients: five-year follow-up study.

J Am Geriatr Soc 1994; 42: 142-5.

Muchmore DB, Springer J, Miller M.

Self-monitoring of blood glucose in overweight type 2 diabetic patients.

Acta Diabetol 1994; 31: 215-9.

Nathan DM.

Long-term complications of diabetes mellitus.

N Eng J Med 1993; 328: 1676-85.

Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Harrington CH, Perlmutter LC.

Retinopathy in older type II diabetes. Association with glucose control.

Diabetes 1986; 35: 797-801.

Nathan DM.

The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain?

Ann Intern Med 1996; 124: 86-9.

Nathan DM.

Some answers, more controversy, from UKPDS.

Lancet 1998; 352: 832-3.

National Institutes of Health.

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.

National Institutes of Health, National Heart Lung, and Blood Institute.

Hypertension in diabetes. National blood pressure Education Program

Bethesda (MD) : NIH ; Publ n° 94-3530 ; 1994.

Neilsen FS, Rossing P, Gall M, Skott P, Smidt UM, Parving HH.

Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertension NIDDM subjects with diabetic nephropathy.
Diabetes 1994; 43: 1108-13.

Novick AC.

Atherosclerotic ischemic nephropathy. Epidemiology and clinical considerations.
Urol Clin North Am 1994; 21: 195-200.

O'Connor PJ.

From blame to understanding: moving diabetes care forward.
J Fam Pract 1998; 46: 205-6.

O'Hare JP.

Practical problems in the management of hypertension in the diabetic patient.
J Diabetes Complications 1996; 10: 146-8.

Olmos PR, Cataland S, O'Dorisio TM, Casey CA, Smead WL, Simon SR.

The Semmes-Weinstein monofilament as a potential predictor of foot ulceration in patients with noninsulin-dependent diabetes.
Am J Med Sci 1995; 309: 76-82.

Orchard T.

Diabetes. A time for excitement and concern.
BMJ 1998; 317: 691-2.

Organisation Mondiale pour la Santé.

Directives pour le développement d'un programme national pour le diabète sucré. Le texte de la direction de St Vincent.
Genève: OMS ; 1991, trad. De G Cathelineau.

Pahor M, Psaty BM, Furberg CD.

Treatment of hypertensive patients with diabetes [Letter].
Lancet 1998; 351: 689-90.

Pan XR, Li GW, Yh, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al.

Effects of diet and exercises in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance.
Diabetes Care 1997; 20: 537-43.

Parving HH, Tarnow L, Rossing P.

Renal protection in diabetes. An emerging role for calcium antagonists.
Cardiology 1997; 88 (Suppl): 56-62.

Parving HH.

Benefits and cost of antihypertensive treatment in incipient and overt diabetic nephropathy.
J Hypertens 1998; 16: S99-S101.

Parving HH, Nielsen FS, Bang LE, Smidt UM, Svendsen TL, Chen JW, Gall MA, Rossing P.

Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy.
Diabetologia 1996; 39: 1590-7.

Passa P, Monnier, Ledevhat.

Traitement du DNID en monothérapie comme en association.
Décision Santé 1998; 129: 21-22.

Passa P, Drouin P, Issa- Sayegh M, Blasco A, Masquet C, Monassier JP, Paillole C.

Coronaires et diabète. Recommandations de l'Alfediam.

Available from : <http://www-anis.imag.fr/Serveur-Diabeto/Vie-de-Alfediam/alfediam-coronaires> ; 1998.

Passa P, Paillole C.

Le dépistage de l'insuffisance coronaire chez les diabétiques. Quand, comment, pourquoi ?

Diabète Métab 1994; 20: 305-9.

Passa P.

Prévention de la néphropathie diabétique.

Presse Méd 1998; 27: 624-26.

Passa P.

Pour une prise en charge spécifique des diabétiques atteints d'infarctus du myocarde.

Presse Méd 1998; 27: 1016-7.

Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ.

End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus.

Ann Intern Med 1994; 121: 912-8.

Petryk L, Douet C, Correze JR, Ouahnnon J.

Suivi médical des diabétiques non insulinodépendants de la population agricole de la Gironde.

Rev Méd Ass Maladie 1996; 3: 116-26.

Pi-Sunyer FX.

A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity.

Clin Ther 1996; 18: 1006-35.

Pogach L, Sawin CT, Vijan S, Hofer TP, Hayward RA.

Guidelines for glycemic control in type 2 diabetes [letters].

Ann Intern Med 1998; 128: 871-2.

Poirier SJ.

Preserving the diabetic kidney.

J Fam Pract 1998; 46: 21-7.

Pugh JA.

Detecting diabetic retinopathy (Letter).

ACP J Club 1991 ; May/June : 86.

Quickel KE.

Diabetes in a managed care system.

Ann Intern Med 1996; 124: 160-3.

Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R.

Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia.

Arch Intern Med 1998; 158: 998-1004.

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.

Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M.

Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients.
Ann Intern Med 1993; 118: 577-81.

Redmond JMT, McKenna MJ, Feingold M, Ahmad BK.

Sensory testing versus nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy.
Muscle Nerve 1992; 15: 1334-9.

Ritz E, Stefanski A.

Diabetic nephropathy in type II diabetes.
Am J Kidney Dis 1996; 27: 167-94.

Rodger W.

Non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus.
Can Med Assoc J 1991; 145: 1571 -81.

Royal College of General Practitioners.

Guidelines for the care of patients with diabetes.
London: RCGP ; 1993.

Ruoff G.

The management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly.
J Fam Pract 1993; 36: 329-335.

Rutishauser W, Lerch R.

L'ischémie asymptomatique une partie importante du spectre de la maladie coronarienne.
Schweiz Rundsch Med Prax 1995; 84: 1181-5.

Rutter MK, Home PD, Alberti KGMM.

Five-year follow-up of cardiovascular risk factors in people with newly diagnosed type 2 diabetes.
Diab Nutr Metab 1996; 9: 299-305.

Ryder REJ, Close CF, Krentz AJ, Gray MD, Souten H, Taylor KG, et al.

A « fail-safe » screening programme for diabetic retinopathy.
J R Coll Phys London 1998; 32: 134-7.

Ryder REJ, Dent MT, Ward JD.

Testing for diabetic neuropathy, part two: autonomic neuropathy.
Pract Diab 1992; 9: 56-60.

Salonene JT, Tuomainen TP, Nyssonen K, Lakka HM, Punnonen K.

Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men. Case-control study.
BMJ 1998; 317: 727.

Sandler D, Smellie WSA, O'Donnell J, MacCuish AC.

An integrated diabetes lipid clinic: resource implications of screening and treating hyperlipidaemia in NIDDM.
Pract Diab Int 1996; 13: 9-10.

Savage PJ.

Cardiovascular complications of diabetes mellitus: what we know and what we need to know about their prevention.
Ann Intern Med 1996; 124: 123-6.

Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW.

Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM.
Diabetes Care 1996; 19: 1243-8.

Schernthaner G.

Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus.
Diabetes Res Clin Pract 1996; 31(Suppl.): S3-13.

Schmitz A, Vaeth M, Mogensen CE.

Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM.
Diabetologia 1994; 37: 1251-8.

Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF.

Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. The Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group.
N Engl J Med 1998; 338: 861-6.

Simmons D, Searle M.

Risk of diabetic nephropathy in potential living related kidney donors.
BMJ 1998; 316: 846-8.

Simmons D, Shaw LM, Scott DJ, Kenealy T, Scragg RK.

Diabetic nephropathy and microalbuminuria in the community. The South Auckland Diabetes Survey.
Diabetes Care 1994; 17: 1404-10.

Simon P.

Une approche épidémiologique de la prévention de l'insuffisance rénale.
Néphrologie 1996; 17: 283-8.

Sinclair AJ.

A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) by the European NIDDM Policy Group [letter].
Diabet Med 1995; 12: 724-5.

Skyler JS.

Diabetic complications. The importance of glucose control.
Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 243-54.

Sosenko SM, Kato M, Soto R, Bild DE.

Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients.
Diabetes Care 1990; 13: 1057-61.

Sowers JR.

Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women.
Arch Intern Med 1998; 158: 617-21.

Sowers JR, Ebstein M.

Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update.
Hypertension 1995; 26: 869-79.

Steffes MW.

Diabetic nephropathy: incidence, prevalence, and treatment.
Diabetes Care 1997; 20: 1059-63.

Stehouwer CDA, Donker AJM.

Clinical usefulness of measurement of urinary albumin excretion in diabetes mellitus.

Neth J Med 1993; 42: 175-86.

Stern MP.

The effect of glycemic control on the incidence of macrovascular complications of type 2 diabetes.

Arch Fam Med 1998; 7: 155-62.

Stern MP.

Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents?

Ann Intern Med 1996; 124: 110-6.

Stolar MW.

Clinical management of the NIDDM patient.

Diabetes Care 1995; 18: 701-7.

Stolk RP, Vingerling JR, de Jong PTVM, Dielemans I, Hofman A, Lamberts SWJ, et al.

Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population. The Rotterdam study.

Diabetes 1995; 44: 11-5.

Suico JG, Marriott DJ, Vinicor F, Litzelman DK.

Behaviors predicting foot lesions in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

JGIM 1998; 13: 482-4.

Sullivan LM, Dukes KA, Harris L, Dittus RS, Greenfield S, Kaplan SH.

A comparison of various methods of collecting self-reported health outcomes data among low-income and minority patients.

Med Care 1995; 33(Suppl): AS183-94.

Summerson JH, Bell RA, Konen JC.

Racial differences in the prevalence of microalbuminuria in hypertension.

Am J Kidney Dis 1995; 26: 577-9.

Susman JL, Helseth LD.

Reducing the complications of type II diabetes: a patient-centered approach.

Am Fam Physician 1997; 56: 471-8.

Syvanne M, Taskinen MR.

Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Lancet 1997; 350: 20-23.

Tanji JL.

Sports medicine.

JAMA 1997; 277: 1901-2.

Teusher A, Schnell H, Wilson PWF.

Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure.

Diabetes Care 1988; 11: 246-51.

The Swedish Council on Technology Assessment.

Diabetic retinopathy. The value of early detection.

Stockholm: SBU 1993.

Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G.

Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria.

Diabetes 1994; 43: 649-55.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720-6.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).

Lancet 1998; 352: 854-65.

Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A.

Silent myocardial ischemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients.

Diabètes Métab 1997; 23: 409-16.

Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasc A.

Ischémie myocardique silencieuse et hypertrophie ventriculaire gauche.

Diabète Métab 1997.

Valensi P, Huard JP, Giroux C, Attali JR.

Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients.

J Diab Complications 1997; 11: 180-7.

Valensi P, Attali JR.

Pourquoi et comment faut-il rechercher une neuropathie autonome cardio-vasculaire chez les diabétiques ?

Diabètes Métab 1997; 23: 351-6.

Varroud-Vial M, Mechaly P, Boulard N, Chapiro O, Attali C, MacE F, et al.

Évaluation de la prise en charge des non insulino-dépendants en médecine. Implications pour l'amélioration des soins.

Rev Prat Méd Gén 1997; 11: 30-6.

Villatte Cathelineau B.

L'angiographie rétinienne fluorescéinique : un examen systématique chez les patients diabétiques ?

Diabètes Métab 1988; 14: 136-7.

Vinik AI, Richardson DW.

Implications of the diabetes control and complications trial for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

South Med J 1997; 90: 268-82.

Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP.

Diabetes in older adults. Comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification.

Lancet 1998; 352: 1012-5.

Wautrecht JC.

Les complications vasculaires du diabète.

Rev Med Brux 1995; 16: 262-5.

Webster MWI, Scott RS.

What cardiologists need to know about diabetes.

Lancet 1997; 350: 23-8.

Weir GC, Nathan DM, Singer DE.

Standards of care for diabetes.

Diabetes Care 1994; 17: 1514-22.

Wirta O, Pasternack A, Laippala P, Turjanmaa V.

Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non-insulin-dependent diabetic subjects.

Clin Nephrol 1996; 45: 10-17.

Wolff SP.

Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy [letter].

BMJ 1992; 304: 505-6.

Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ.

The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy.

Diabetes Care 1997; 20: 516-9.

Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F.

The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group.

J Diabet Complications 1992; 6: 49-57.

Zimmet PZ, Alberti KGMM.

The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress.

Lancet 1997; 350: 1-4

Achévé d'imprimer en Juin 1999
Imprimerie Tipografia Giuntina - Italie
Dépôt légal – Juin 1999