

Recommandations SFC / ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue.

Président du groupe :

- Pr. Bernard Charbonnel (ALFEDIAM)

Rapporteurs :

- Dr. Béatrice Bouhanick (ALFEDIAM)
- Pr. Claude Le Feuvre (SFC)

Membres du groupe de travail (par ordre alphabétique) :

- Pr. Bernard Bauduceau (ALFEDIAM)
- Pr. Nicolas Danchin (SFC)
- Pr. Jean François Gautier (ALFEDIAM)
- Pr. André Grimaldi (ALFEDIAM)
- Dr. Patrick Henry (SFC)
- Dr. François Paillard (SFC)
- Dr. Danièle Pallo (ALFEDIAM)
- Dr. Christophe Piot (SFC)
- Dr Pierre Sabouret (SFC)

Recommandations SFC / ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue.

Texte des recommandations

Définition du diabète sucré

- 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, en dehors des accidents coronariens aigus ; ou par une glycémie ≥ 2 g/l (11 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée accompagnée de signes cardinaux (amaigrissement, asthénie, polyuropolydipsie).
- Il n'est pas recommandé de doser l'HbA1c pour poser le diagnostic de diabète sucré.
- Il n'est pas recommandé de faire une hyperglycémie provoquée par voie orale pour poser le diagnostic de diabète sucré.
- En pratique clinique, la définition du diabète de type 1 repose sur les items suivants : âge de découverte < 40 ans, tendance à la cétose, insulinothérapie requise pour survivre dans l'année qui suit le diagnostic. Les arguments en faveur du diabète de type 2 sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, index de masse corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/m², absence de cétonurie (ou faible), antécédents familiaux de diabète de type 2, hypertension artérielle.

Quand faire une glycémie ?

- Il est nécessaire de faire une glycémie à jeun dès qu'il y a un facteur de risque cardiovasculaire et/ou une atteinte par athérosclérose. Le diabète est un facteur de risque vasculaire au même titre que l'HTA ou qu'une dyslipidémie et il convient de le rechercher systématiquement.
- La fréquence de surveillance est la suivante : si la glycémie à jeun < 1 g/l, il n'est pas utile de la renouveler avant 3 ans ; si elle est comprise entre 1 et 1.26 g/l : la renouveler tous les ans ; si elle est ≥ 1.26 g/l à 2 reprises, le sujet est diabétique. Il faut alors demander une HbA1c et faire le bilan complet des éventuelles complications, notamment cardiovasculaires.
- Il est par conséquent nécessaire de faire une glycémie à jeun à la phase aiguë d'un accident coronarien : en cas d'anomalie, il faut la répéter dans un délai de 3 mois.

Prise en charge

1) Recommandations non pharmacologiques

Ces recommandations associent les mesures diététiques à l'activité physique. Ces 2 volets constituent la pierre angulaire du traitement. La perte de quelques kg est importante puisqu'elle a une traduction bénéfique immédiate sur les chiffres glycémiques, tensionnels et sur les paramètres lipidiques (niveau de preuve B). Cependant, la perte pondérale doit être progressive et modérée. Le régime diabétique doit privilégier la réduction calorique et ne doit pas être hypoglycémique. L'avis d'un diététicien ou d'un médecin nutritionniste est à ce stade utile. Les conseils sont répertoriés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : éducation diététique

-
- faire 3 repas par jour
 - arrêter tout grignotage entre les repas
 - manger peu de graisses
 - diminuer préférentiellement les graisses contenues dans les viandes grasses, la charcuterie, dans les produits laitiers gras comme le fromage, le beurre, la crème fraîche, mais aussi les aliments riches en gras telles que les fritures, les cacahuètes ou autres fruits oléagineux, le chocolat, les pâtisseries et autres viennoiseries, les biscuits apéritifs. Préférer la viande maigre (filet de porc, volaille sans la peau), les laitages écrémés ou demi-écrémés.
 - augmenter la fréquence de consommation des poissons.
 - choisir pour cuisiner des matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza,) ou polyinsaturés (tournesol, pépin de raisins, maïs) au détriment des acides gras saturés, en privilégiant l'apport en matières grasses riches en acides gras polyinsaturés n-3 (colza).
 - favoriser les modes de cuisson sans graisses.
 - éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas.
 - manger suffisamment de glucides.
 - privilégier la consommation de féculents (glucides complexes). Manger des fruits (glucides simples).
 - Répartir les glucides entre les différents repas
 - la quantité est à évaluer en fonction de l'activité physique et de l'âge.

-Ne pas interdire les produits sucrés avec du saccharose (sucre de table), surtout s'ils sont consommés en fin de repas. Néanmoins, ils doivent être considérés en équivalence avec les autres aliments glucidiques du repas (attention, ils sont souvent gras, donc à consommer avec modération).

-les boissons sucrées sont les seules interdites, sauf en cas d'hypoglycémie.

-les édulcorants sont d'un appoint utile

-manger des aliments riches en fibres: un fruit et/ou des légumes verts à chaque repas, introduire des céréales complètes et des légumes secs.

-La consommation d'alcool acceptable est de l'ordre de 2 verres de vin par jour. Elle doit se faire au cours des repas.

-le pain doit faire partie de l'alimentation du diabétique, à condition de le répartir entre les différents repas.

Tableau 3 : l'activité physique

-elle doit être adaptée aux possibilités de chaque patient

-il faut qu'elle soit régulière

-il convient d'augmenter le niveau d'activité physique dans la vie quotidienne (marche d'un pas soutenu plutôt que déplacement en voiture, escaliers plutôt qu'ascenseur, etc.), et au cours des loisirs.

-la pratique d'une activité sportive est recommandée dans les cas où elle est applicable. Les sports d'endurance sont conseillés : randonnée, jogging, cyclisme, natation, golf, ski de fond...

-une durée d'exercice de 30 à 60 minutes à raison de 2 ou 3 fois par semaine est souhaitable (niveau de preuve B).

2) Recommandations pharmacologiques

-Une fois le diagnostic de diabète posé, seul le dosage de l'HbA1c permet le suivi du traitement (et non la glycémie).

-le dosage de l'HbA1c, qui exprime la moyenne des glycémies sur les trois derniers mois, reste indépendant des fluctuations glycémiques. Il n'y a pas besoin d'être à jeun pour le réaliser. Il est conseillé de l'effectuer tous les 3 à 4 mois.

-un patient est considéré comme étant bien équilibré si l'HbA1c \leq 6.5 % (pour une normale < 6%) et il n'y a pas lieu de modifier le traitement antidiabétique (sauf en cas d'hypoglycémies sous insuline ou sulfamides hypoglycémiants) (niveau de preuve A).

-un patient est considéré comme étant mal équilibrée si l'HbA1c > 8 % à deux contrôles successifs et il y a lieu de changer le traitement (niveau de preuve A).

-si l'HbA1c est comprise entre 6.6 et 8% à 2 reprises, la stratégie thérapeutique repose sur le rapport bénéfice du contrôle glycémique/risque lié à la prescription du médicament.

-Il n'est plus nécessaire de demander une glycémie au laboratoire pour surveiller l'équilibre du diabète sauf

- dans les situations aiguës
- en cas d'ajustement thérapeutique lors de l'utilisation de sulfamides hypoglycémiants ou d'insuline et en l'absence d'autosurveillance glycémique ; en cas d'infection intercurrente ou de prescription de médicaments diabétogènes (corticoïdes notamment).

2-1) la monothérapie orale

-A chaque pas du traitement, il est nécessaire de ré-évaluer les mesures hygiéno-diététiques.

-Quatre classes thérapeutiques sont actuellement disponibles en monothérapie : les biguanides, les sulfamides hypoglycémiants et apparentés (glinides), les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les glitazones.

-Après échec des mesures hygiéno-diététiques, il est actuellement recommandé une escalade pas à pas de la monothérapie orale.

-Il est usuel de prescrire une monothérapie à posologie maximale avant de prescrire une bithérapie.

-En cas de surcharge pondérale, il y a une préférence pour la metformine (niveau de preuve B).

-En l'absence de surcharge pondérale, le choix de la classe thérapeutique prescrite en monothérapie est laissé à la discrétion du clinicien.

-L'indication préférentielle des glitazones est la contre-indication ou la mauvaise tolérance (généralement digestive) de la metformine. Les glitazones sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque en raison d'un risque potentiel de décompensation cardiaque.

-En cas d'échec d'une monothérapie, le changement d'une classe à l'autre (metformine par sulfamides hypoglycémiantes ou l'inverse par exemple) n'a pas d'intérêt puisqu'il n'améliore pas l'équilibre glycémique. Cependant, en cas d'échec des inhibiteurs des alpha-glucosidases, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant, de la metformine ou une glitazone en monothérapie en remplacement des inhibiteurs des alpha-glucosidases, avant de s'orienter vers une bithérapie (niveau de preuve C).

-La mise en place d'un traitement par sulfamides hypoglycémiantes ou par glinides s'effectue à posologie progressive afin d'éviter la survenue d'hypoglycémies.

-La mise en place d'un traitement par metformine et par inhibiteurs des alpha-glucosidases s'effectue à posologie progressive afin de limiter la survenue des troubles digestifs.

-Une bithérapie initiale n'est pas illégitime mais n'a pas fait l'objet d'une évaluation suffisante.

2-2) L'échec de la monothérapie orale

- Il est défini par une HbA1c > 6.5 % observée à 2 reprises, et se rencontre dans la plupart des cas après plusieurs mois ou plusieurs années de diabète car il reflète l'histoire naturelle du diabète de type 2. Ainsi, une HbA1c > 6,5 % justifie l'escalade thérapeutique et le passage à une bithérapie. La bithérapie fait appel classiquement à l'association metformine+sulfamide, mais elle peut aussi faire appel à l'association metformine+glitazone ou sulfamide+ glitazone selon les conditions de l'AMM des glitazones.

-Les bithérapies avec un glinide à la place du sulfamide ou avec un inhibiteur des alpha-glucosidases peuvent également être proposées.

- La trithérapie (sulfamide+metformine+glitazone) n'a pas fait l'objet d'une AMM faute de données suffisantes.

2-3) L'échec de la bithérapie orale impose la mise en place d'une insulinothérapie. Le recours à un diabétologue à ce stade est en général recommandé.

Dans quel cadre une consultation de diabétologie est-elle conseillée ?

Une consultation de diabétologie peut être proposée :

- au moment de la découverte du diabète pour préciser la stratégie thérapeutique initiale et à venir
- en cas de déséquilibre patent du diabète, si l'HbA1c > 8 %
- lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,6 et 8 % et augmente de 0,5% d'une mesure sur l'autre, témoignant d'une évolution de la maladie
- en cas d'apparition ou d'évolution de complications, y compris asymptomatiques et en particulier une néphropathie.
- au moment de la mise à l'insuline. Une consultation au moins une fois par an est alors conseillée.

Les modalités de l'autosurveillance glycémique

- Tout diabétique insulino-traité doit bénéficier d'une autosurveillance glycémique (niveau de preuve A). En cas de chiffres excessifs, il faut augmenter les doses d'insuline ; à l'inverse, il faut les baisser en cas d'hypoglycémie.
- L'autosurveillance glycémique chez le diabétique traité par antidiabétiques oraux est utile (niveau de preuve B) mais non obligatoire.

Le suivi annuel du patient diabétique de type 2

Le bilan suivant est recommandé par l'ANAES au moment de la découverte du diabète (des complications peuvent déjà être présentes) puis chaque année :

- poids, tension artérielle (tous les 3-4 mois)
- HbA1c (tous les 3-4 mois)
- incitation à l'arrêt du tabac
- interrogatoire à la recherche de symptômes en faveur d'une atteinte cardio-vasculaire ou neurologique
- examen des pieds : état cutané, utilisation du monofilament en nylon et/ou diapason, ROT.
- palpation des pouls, recherche de souffle abdominaux, fémoraux et carotidiens
- recherche d'une hypotension orthostatique
- examen de la bouche, de la sphère ORL, de la peau
- examen par un ophtalmologiste (acuité visuelle, tension oculaire, fond d'œil)

-ECG de repos. La recherche d'une ischémie myocardique silencieuse par des tests fonctionnels, en premier lieu l'ECG d'effort, sera proposée aux diabétiques à haut risque vasculaire suivant les recommandations ALFEDIAM-Société Française de Cardiologie spécifiques à ce sujet.

-bilan lipidique à jeun :CT, TG, HDL et LDL-CT

-créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft

-protéinurie, hématurie, recherche d'infection par bandelettes urinaires

-en l'absence de protéinurie : recherche de microalbuminurie. En présence d'une protéinurie, la quantifier par une mesure sur les urines de 24 h.

Prise en charge des facteurs de risque

1) L'hypertension artérielle

-Il a été montré que le bon contrôle de la PA est aussi important que le contrôle glycémique pour prévenir les complications micro et macro-vasculaires (niveau de preuve A).

-La valeur cible pour débiter un traitement est $> 140 / 80$ mmHg. Elle sera d'autant plus basse qu'il y a des complications, notamment rénales.

-En cas de protéinurie $> 1\text{g}/24\text{h}$, la valeur cible est de $125/75$ mmHg

-Il y a un avantage à prescrire en première intention des bloqueurs du Système Rénine Angiotensine (SRA) (IEC ou sartans), puis à y associer un diurétique afin de favoriser la synergie de cette association, d'autant que le diabète favorise la rétention hydro-sodée.

-En cas d'association médicamenteuse, les diurétiques thiazidiques sont à privilégier.

-Il n'y a pas de contre-indication liée à l'utilisation des β -bloquants en particulier cardio-sélectifs chez les diabétiques, y compris chez les diabétiques insulino-traités et les artéritiques.

-Une polythérapie est le plus souvent nécessaire.

2) les lipides

- Une valeur cible de LDL-CT < 1.30 g/l est habituellement proposée chez le diabétique

- Chez le diabétique à très haut risque (prévention secondaire notamment), un objectif de LDL-CT < 1 g/l est recommandé.

- Certaines statines (celles ayant démontré par de grandes études d'événements leur efficacité dans cette indication) sont indiquées en prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque vasculaire, avec au moins un des facteurs de risque suivants: hypertension, âge ≥ 65 ans, créatinine élevée, tabagisme (présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée ; et en prévention des complications cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique avec ou sans hyperlipidémie associée (niveau de preuve A).
- Si le HDL-CT < 0.35 g/l et/ou les TG > 3 g/l, une consultation spécialisée semble justifiée

3) le tabac

- un arrêt complet et définitif du tabac est recommandé.
- des consultations de Tabacologie peuvent être utiles.
- L'utilisation de substituts nicotiques n'est pas contre-indiquée.

4) anti-agrégants plaquettaires

- il y a une indication à prescrire de l'aspirine à dose modérée chez le diabétique avec au moins deux facteurs de risque notamment une hypertension artérielle (niveau de preuve B), et systématiquement en prévention secondaire en l'absence de contre-indication.

L'accident coronarien

1) à la phase aiguë

- La mesure de principe de l'HbA1c chez un patient non connu comme diabétique permet de porter le diagnostic d'accident coronarien survenant chez un diabétique si le chiffre $> 6,5$ %.
- En cas d'accident coronarien aigu, il convient d'arrêter les antidiabétiques oraux : metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou glitazone, et une mise à l'insuline est recommandée (niveau de preuve A). Il est conseillé que l'actualisation des protocoles de ce traitement se fasse en collaboration avec une unité de Diabétologie.

-Il est essentiel de contrôler l'équilibre glycémique et une glycémie moyenne inférieure à 2 g par litre est requise à la phase aiguë. A cet effet, une surveillance régulière des glycémies capillaires est recommandée.

-Le relais ultérieur par des multi-injections d'insuline et la durée de l'insulinothérapie sont à individualiser en fonction des caractéristiques du patient

-La reprise des hypoglycémifiants oraux, y compris de la metformine, est possible dès que le cardiologue estime que l'état cardiaque du patient est stable, sous réserve d'un contrôle de la fonction rénale.

-Lors de la réalisation d'un examen utilisant un produit contraste iodé (coronarographie, artériographies) :

- **la metformine doit être arrêtée au plus tard le jour de l'examen**
- **une hydratation du patient *per os* ou par voie parentérale est nécessaire (elle sera prudente en cas de dysfonction ventriculaire gauche)**
- **un contrôle de la fonction rénale au moins au 2e jour est nécessaire (mesure de la créatininémie dont l'augmentation éventuelle doit être < 30 % de la valeur initiale)**
- **la metformine peut être reprise 48 heures après la réalisation de l'examen, à condition que la fonction rénale respecte les valeurs ci-dessus et que l'état cardiaque soit jugé stabilisé.**

2) en période stable

-La metformine n'est pas contre-indiquée, en l'absence d'insuffisance rénale.

-Un diabétique doit bénéficier d'un traitement associant statines et aspirine (niveau de preuve A).

-Un diabétique doit bénéficier d'un traitement par bloqueurs du SRA (niveau de preuve A).

-Un diabète sucré, y compris sous insuline n'est pas une contre-indication à la prescription d'un β -bloquant.

-La phase au décours d'un infarctus myocarde ou d'un accident coronarien aigu est un moment propice pour intensifier le traitement et la prise en charge des facteurs de risque, y compris l'équilibration du diabète, et un séjour destiné à parfaire l'éducation du patient dans une unité de diabétologie peut être proposé.

-Une bonne équilibre du diabète ne doit pas faire craindre la survenue d'hypoglycémies dont le caractère délétère sur le myocarde souvent évoqué n'est pas prouvé.

-Un séjour en réadaptation vasculaire est particulièrement souhaitable afin notamment d'optimiser l'activité physique.

L'insuffisance cardiaque.

-Il n'y a pas de spécificités démontrées dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique.

- Les glitazones et certains β -bloquants sont contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque.

Diabète et sujet âgé

-Chez le sujet âgé, il faut éviter la survenue d'hypoglycémies.

-En raison des contre-indications liées à la prescription des antidiabétiques oraux (dont les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiantes ou celles provoquées par la présence d'une insuffisance rénale), l'insulinothérapie est souvent privilégiée chez ces patients.

-Les objectifs glycémiques d'un sujet âgé sont parfois moins stricts que ceux d'un patient plus jeune (niveau de preuve C).

-Le risque d'hypoglycémies est important dans les 30 jours qui suivent la sortie de l'hôpital lors de la prescription d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiantes

La néphropathie diabétique

-Un patient diabétique insuffisant rénal est à très haut risque vasculaire.

-La néphropathie diabétique est d'origine glomérulaire : on parle de néphropathie incipiente en cas de microalbuminurie et de néphropathie patente pour une excrétion urinaire d'albumine > 300 mg / 24 h.

-Une clairance glomérulaire mesurée par la formule de Cockcroft <30 ml/min justifie une consultation de néphrologie, même si celle-ci peut être initiée plus tôt. Une clairance <10 ml/min correspond au stade de dialyse.

-En cas d'insuffisance rénale, la poursuite d'un traitement antidiabétique oral justifie un avis spécialisé diabétologique et néphrologique. L'insulinothérapie à ce stade est souvent privilégiée.

- En cas de protéinurie > 1 g/24h, des chiffres plus bas de pressions artérielles sont requis et la valeur seuil pour démarrer un traitement est de 125/75 mmHg.

-Les antihypertenseurs bloqueurs du SRA (IEC ou sartans) sont indiqués dans cette situation (niveau de preuve A).

Leur maniement doit cependant être très prudent en cas d'insuffisance rénale, a fortiori avancée, avec surveillance stricte de la créatinine et adaptation de la posologie.

-Toute introduction d'un antihypertenseur bloqueur du SRA ou d'un diurétique justifie une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sur les 5 à 7 jours qui suivent : une augmentation de 20 % de la créatininémie puis sa stabilisation autorise la poursuite du traitement. En revanche, une augmentation continue de la créatininémie ou une augmentation supérieure à 20-30 % impose l'arrêt du traitement et d'en rechercher la cause.

-La prescription d'anti-agrégants plaquettaires est indispensable en l'absence de contre-indications.

Artérite des membres inférieurs

-L'artérite du diabétique est fréquemment asymptomatique car associée à une neuropathie diabétique. Elle est responsable d'amputations.

-Chaque diabétique doit avoir un examen annuel clinique approfondi des pieds (inspection, état cutané, réflexes ostéotendineux, monofilament, palpation des pouls, auscultation des trajets artériels)

-En cas d'anomalie clinique ou d'autre atteinte vasculaire (maladie coronarienne, insuffisance rénale), un doppler artériel des membres inférieurs et de l'aorte abdominale est recommandé.

-En cas d'anomalies sur le doppler artériel des membres inférieurs, a fortiori en cas d'atteinte coronarienne, un doppler des troncs supra aortiques est recommandé.

-Toute plaie du pied, même minime, a fortiori indolore, justifie une mise en décharge immédiate et un avis spécialisé dans les 24 à 48 heures.

-Les β -bloquants ne sont pas contre-indiqués en cas d'artérite.

-Le bénéfice d'un traitement par certaines statines est étendu au patient artéritique y compris en l'absence de coronaropathie.

Accidents vasculaires cérébraux

-Le diabète augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique mais pas celui des AVC hémorragiques.

-L'hyperglycémie initiale est fréquente et doit être recherchée à l'admission. Elle augmente la durée d'hospitalisation et le taux de mortalité dès le 30^{ème} jour.

-Le handicap résultant d'un AVC est plus important chez le diabétique que chez le non diabétique.

-Un bon contrôle de la pression artérielle est recommandé à distance.

-L'utilisation d'une statine se justifie indépendamment de la présence d'une coronaropathie

Recommandations SFC / ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue.

Texte complet :

- recommandations
- argumentaire
- références

Introduction : la place du diabète sucré comme facteur de risque vasculaire.

Il y a en France environ 2 millions de patients diabétiques, en grande majorité atteints d'un diabète de type 2, et leur prise en charge constitue un réel enjeu de santé publique. En effet, d'une part la prévalence du diabète va augmenter dans les vingt ans. D'autre part, les maladies cardio-vasculaires représentent la complication la plus fréquente chez le diabétique : environ 77 % des hospitalisations aux USA pour une complication chronique liée au diabète sont attribuables aux maladies cardio-vasculaires (1 Wingard). La mortalité cardio-vasculaire ajustée pour l'âge est multipliée par 2 à 3 en cas de diabète (2 Saydah). Les complications cardio-vasculaires apparaissent plus tôt en présence d'un diabète et semblent plus graves que chez le non diabétique : pour certains, l'incidence des décès cardio-vasculaires chez le patient diabétique sans antécédent d'infarctus du myocarde est similaire à celle observée chez le sujet non diabétique ayant fait un infarctus du myocarde sur un suivi moyen de 7 ans tandis que pour d'autres, les diabétiques ont un risque cardiovasculaire qui, bien qu'élevé, demeure toutefois inférieur à celui du non diabétique coronarien (3 Haffner SM, 4 Evans JMM). La survie après un infarctus du myocarde est raccourcie chez le diabétique (5 Sprafka JM). Enfin, il y aurait en France de 200 à 500 000 diabétiques qui s'ignorent et le diagnostic de diabète pourrait être effectué au moment d'un séjour en Cardiologie. Ces données mettent bien en évidence la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire des diabétiques, et le cardiologue est à ce titre concerné en complément du rôle privilégié tenu par le médecin généraliste et le diabétologue. L'un des buts de ce travail est de préciser les modalités optimales de prise en charge des diabétiques en fonction des données actuelles de la science en 2004.

Définition du diabète sucré

- 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, en dehors des accidents coronariens aigus ; ou par une glycémie ≥ 2 g/l (11 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée accompagnée de signes cardinaux (amaigrissement, asthénie, polyuropolydipsie).
- Il n'est pas recommandé de doser l'HbA1c pour poser le diagnostic de diabète sucré.

- Il n'est pas recommandé de faire une hyperglycémie provoquée par voie orale pour poser le diagnostic de diabète sucré.

- En pratique clinique, la définition du diabète de type 1 repose sur les items suivants : âge de découverte < 40 ans, tendance à la cétose, insulinothérapie requise pour survivre dans l'année qui suit le diagnostic. Les arguments en faveur du diabète de type 2 sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, index de masse corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/m², absence de cétonurie (ou faible), antécédents familiaux de diabète de type 2, hypertension artérielle.

Argumentaire :

La première définition du diabète repose sur la glycémie à jeun. Le fait d'avoir une glycémie à jeun ≥ 1.26 g/l expose à des complications vasculaires mais aussi rénales et rétinienne et ce sont d'ailleurs ces dernières complications qui définissent ce seuil (7 ANAES. Suivi). Toutefois, il est conseillé d'effectuer les glycémies à distance d'un accident coronarien aigu qui peut transitoirement être responsable d'une hyperglycémie. Dans ce cas, il est impératif de vérifier la glycémie à jeun à distance de l'épisode aigu car en cas d'anomalie de la glycémie à la phase aiguë, moins de 35 % d'entre eux présentent une tolérance au glucose normale à 3 mois (8 Norhammar A).

- le diabète de type 2 s'inscrit habituellement dans le cadre d'un syndrome métabolique (tableau 1) défini par au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaires (9 NCEP III).

Tableau 1 : identification clinique du syndrome métabolique (9 NCEP III).

Facteur de risque	niveau seuil
• Obésité abdominale*	(tour de taille)†
Homme	>102 cm
Femme	>88 cm
• triglycérides	≥ 1.50 g/l
• HDL-cholesterol	
Homme	<0.40 g/l
Femme	<0.50 g/l

- Pression artérielle ≥130 / ≥85 mmHg
 - Glycémie à jeun ≥1.10 g/l
-

* : Le surpoids et l'obésité sont associés à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Cependant, l'obésité androïde est mieux corrélée au syndrome que l'indice de masse corporelle (IMC). Ainsi, la mesure du tour de taille est recommandée pour identifier le syndrome métabolique.

† : Les hommes ayant un tour de taille compris entre 94-102 cm peuvent présenter des facteurs de risque métaboliques au cours du temps et doivent également bénéficier d'une prise en charge afin de modifier leur style de vie ; L'insulinorésistance notée chez ces patients est fortement liée à une prédisposition génétique.

Ce syndrome qui associe une constellation de facteurs de risque lipidiques et non lipidiques d'origine métabolique est étroitement associé au désordre métabolique appelé « insulinorésistance ». L'insulino-résistance est favorisée par le manque d'activité physique, une répartition abdominale des graisses mais peut aussi être d'origine génétique. Les facteurs de risque sont répertoriés tableau 1 et une glycémie ≥ 1.10 g/l est l'un d'entre eux. Ainsi, "l'hyperglycémie modérée à jeun" est classiquement définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l. Avoir une glycémie dans cette zone confère à la fois un excès de risque cardio-vasculaire et le risque de développer le diabète sucré dans environ 50 % des cas. Le seuil de glycémie à jeun prédicteur du diabète a récemment été abaissé à 1 g/l par le comité d'experts de l'ADA (75, The Expert Committee). Il n'y a donc actuellement pas de consensus validé sur le seuil pathologique de « hyperglycémie modérée à jeun », 1.10 g/l dans la plupart des recommandations existantes mais ce seuil pourrait être abaissé à 1 g/l dans les années à venir. La prise en charge du syndrome métabolique a deux objectifs : lutter contre l'obésité et la sédentarité et traiter les facteurs de risque associés (9 NCEP III). Cependant ces deux approches sont liées par l'histoire naturelle du diabète sucré. Par la suite, par convention, on ne parlera plus que du diabète sucré

Il n'existe pas de consensus pour faire ou pas une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) au stade de l'hyperglycémie modérée à jeun en raison de son manque de reproductibilité mais il convient de signaler qu'il n'y a pas de chevauchement parfait entre les résultats de la glycémie à jeun et ceux de l'HGPO (10 Richard).

Depuis 1997, la classification des diabètes sucrés a changé puisqu'elle repose sur les mécanismes physiopathologiques responsables du diabète et non plus sur le type de traitement. Ainsi, les termes "insulino-dépendant" et "non-insulino-dépendant" sont dépassés et remplacés

respectivement par "diabète de type 1" et "diabète de type 2" (6 The Expert Committee). Il n'est d'ailleurs pas très facile de définir cliniquement un diabète de type 1 qui repose plutôt sur les marqueurs de la destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans : Ac anti îlots (ICA) et anti GAD par exemple. Par ailleurs, sa vitesse d'apparition peut varier d'un sujet à l'autre et l'âge de survenue être très variable même si le diabète de type 1 est le plus fréquent des diabètes de l'enfant et de l'adolescent. Ainsi, l'âge < 40 ans relève d'une décision arbitraire du groupe de travail mais n'exclut pas des âges de survenue plus avancés. Toutefois, l'acidocétose ou la cétose sont caractéristiques du diabète de type 1 et l'insulinodépendance y est observée dans la grande majorité des cas.

L'histoire naturelle du diabète de type 2 est l'intrication de deux phénomènes : apparition d'une insulino-résistance (génétique, acquise ou les 2 à la fois) et déficit progressif de l'insulinosécrétion, dont les parts respectives et la chronologie varient d'un patient à l'autre. Toutefois, c'est bien le développement de l'insulinorésistance métabolique, conséquence du changement de mode de vie, qui est à l'origine du développement de l'épidémie de diabète dans le monde. Tant que le fonctionnement des cellules β est normal, une hyperinsulinémie compensatrice permet le maintien d'une homéostasie normale. Ainsi, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme sont observés chez des sujets gardant une tolérance au glucose normale et avant l'apparition d'un diabète. Le passage de l'état pré-diabétique au diabète de type 2 est caractérisé par 3 changements : diminution de la fonction des cellules β du pancréas et de l'insulinosécrétion compensatrice ; augmentation de la production hépatique de glucose qui est probablement secondaire à une anomalie de la sécrétion de glucagon et à l'excès d'acides gras libres circulants ; aggravation de la résistance à l'insuline chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets pré-diabétiques. La principale anomalie pancréatique est une diminution de la phase précoce et de la pulsativité de la sécrétion d'insuline. Les anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles sont liées à un défaut de fonctionnement du récepteur de l'insuline, à des défauts post-récepteurs et au stockage lipidique inapproprié au niveau hépatique et musculaire (11 Girard J. 12 Kahn SE). Le diabète de type 2 est souvent asymptomatique à la phase précoce et peut rester non diagnostiqué pendant de nombreuses années. L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à des lésions oculaires, rénales, nerveuses, cardio-vasculaires.

Les critères cliniques retenus par le groupe pour différencier diabète de type 1 et diabète de type 2 sont des critères de probabilité déjà retenus par l'ANAES (7 ANAES).

Quand faire une glycémie ?

-Il est nécessaire de faire une glycémie à jeun dès qu'il y a un facteur de risque cardio-vasculaire et/ou une atteinte par athérosclérose. Le diabète est un facteur de risque vasculaire au même titre que l'HTA ou qu'une dyslipidémie et il convient de le rechercher systématiquement.

- La fréquence de surveillance est la suivante : si la glycémie à jeun < 1 g/l, il n'est pas utile de la renouveler avant 3 ans ; si elle est comprise entre 1 et 1.26 g/l : la renouveler tous les ans ; si elle est ≥ 1.26 g/l à 2 reprises, le sujet est diabétique. Il faut alors demander une HbA1c et faire le bilan complet des éventuelles complications, notamment cardiovasculaires.

-Il est par conséquent nécessaire de faire une glycémie à jeun à la phase aiguë d'un accident coronarien : en cas d'anomalie, il faut la répéter dans un délai de 3 mois.

Argumentaire :

Les facteurs de risque de diabète de type 2 sont les suivants (13 American diabetes association. 75 The Expert Committee):

- âge supérieur ou égal à 45 ans
- surcharge pondérale (IMC ≥ 25 kg/m²)
- antécédents familiaux de diabète
- sédentarité
- origine ethnique
- patients présentant d'une hyperglycémie modérée à jeun > 1 g ou 1.10 g/l suivant les classifications
- patients présentant une intolérance au glucose définie par une hyperglycémie provoquée par voie orale (glycémie à la 2^{ème} heure > 1.40 g/l)
- antécédents de diabète gestationnel ou d'un enfant ayant un poids de naissance supérieur à 4 kg
- HTA $\geq 140/90$ mmHg chez l'adulte
- HDL-CT $\leq 0,35$ g/l et/ou triglycérides $\geq 2,50$ g/l
- syndrome des ovaires polykystiques
- maladie cardio-vasculaire

Les origines ethniques prédisposant au diabète sucré rencontrées en France sont les Afro-Antillais, les Réunionnais et les Polynésiens.

Il convient donc de rechercher un diabète chez un patient âgé de plus de 45 ans, a fortiori s'il a une surcharge pondérale ou s'il est d'Outremer. Une recherche peut-être faite plus tôt dès lors que le patient présente un des facteurs de risque vasculaires ci-dessus.

L'intervalle de 3 ans correspond à un avis d'experts : la probabilité de développer une complication liée au diabète en l'espace de trois ans est en effet faible. Ce délai peut toutefois être raccourci notamment chez les sujets ayant une surcharge pondérale ou avec de nombreux facteurs de risque vasculaires.

Dans la mesure où trop de diabètes sont méconnus, le cardiologue a un rôle à jouer dans le diagnostic, et pas seulement dans la prise en charge thérapeutique, au même titre qu'il va rechercher un tabagisme ou une dyslipidémie. Seules les mesures des glycémies basales sont préconisées pour faire le diagnostic et les épreuves de charge en glucose relèvent de protocoles de recherche ou d'avis spécialisés pris auprès des endocrinologues (14 Abedin M). La fréquence des diabètes méconnus au décours d'une coronarographie (étude sur 3266 patients) concerne 17.9 % de la population ayant subi l'examen tandis que 17 % des patients avaient un diabète déjà connu. Ainsi, dans cette étude nord-américaine, près d'un tiers des patients est atteint d'un diabète et parmi eux, environ la moitié n'était pas diagnostiquée. C'est dire l'importance d'un dépistage systématique dans cette population (15 Taubert G)

Prise en charge

1) Recommandations non pharmacologiques

Ces recommandations associent les mesures diététiques à l'activité physique. Ces 2 volets constituent la pierre angulaire du traitement. La perte de quelques kg est importante puisqu'elle a une traduction bénéfique immédiate sur les chiffres glycémiques, tensionnels et sur les paramètres lipidiques (niveau de preuve A). Cependant, la perte pondérale doit être progressive et modérée. Le régime diabétique doit privilégier la réduction calorique et ne doit pas être hypoglycémique. L'avis d'un diététicien ou d'un médecin nutritionniste est à ce stade utile. Les conseils sont répertoriés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : éducation diététique

-
- faire 3 repas par jour**
 - arrêter tout grignotage entre les repas**
 - manger peu de graisses**
 - diminuer préférentiellement les graisses contenues dans les viandes grasses, la charcuterie, dans les produits laitiers gras comme le fromage, le beurre, la crème fraîche, mais aussi les aliments riches en gras telles que les fritures, les cacahuètes ou autres fruits oléagineux, le chocolat, les pâtisseries et autres viennoiseries, les biscuits apéritifs. Préférer la viande maigre (filet de porc, volaille sans la peau), les laitages écrémés ou demi-écrémés.**
 - augmenter la fréquence de consommation des poissons.**
 - choisir pour cuisiner des matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza,) ou polyinsaturés (tournesol, pépin de raisins, maïs) au détriment des acides gras saturés, en privilégiant l'apport en matières grasses riches en acides gras polyinsaturés n-3 (colza).**
 - favoriser les modes de cuisson sans graisses.**
 - éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas.**
 - manger suffisamment de glucides.**
 - privilégier la consommation de féculents (glucides complexes). Manger des fruits (glucides simples).**
 - Répartir les glucides entre les différents repas**
 - la quantité est à évaluer en fonction de l'activité physique et de l'âge.**
 - Ne pas interdire les produits sucrés avec du saccharose (sucre de table), surtout s'ils sont consommés en fin de repas. Néanmoins, ils doivent être considérés en équivalence avec les autres aliments glucidiques du repas (attention, ils sont souvent gras, donc à consommer avec modération).**
 - les boissons sucrées sont les seules interdites, sauf en cas d'hypoglycémie.**
 - les édulcorants sont d'un appoint utile**
 - manger des aliments riches en fibres: un fruit et/ou des légumes verts à chaque repas, introduire des céréales complètes et des légumes secs.**

-La consommation d'alcool acceptable est de l'ordre de 2 verres de vin par jour. Elle doit se faire au cours des repas.

-le pain doit faire partie de l'alimentation du diabétique, à condition de le répartir entre les différents repas.

Tableau 3 : l'activité physique

-elle doit être adaptée aux possibilités de chaque patient

-il faut qu'elle soit régulière

-il convient d'augmenter le niveau d'activité physique dans la vie quotidienne (marche d'un pas soutenu plutôt que déplacement en voiture, escaliers plutôt qu'ascenseur, etc.), et au cours des loisirs.

-la pratique d'une activité sportive est recommandée dans les cas où elle est applicable. Les sports d'endurance sont conseillés : randonnée, jogging, cyclisme, natation, golf, ski de fond...

-une durée d'exercice de 30 à 60 minutes à raison de 2 ou 3 fois par semaine est souhaitable (niveau de preuve B).

Argumentaire :

Chez 35 diabétiques de type 2 soumis à une restriction calorique modérée à 1600 kcal/jour pendant douze semaines, la perte de poids a été de 6,6 +/-0.9 kg ; la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'insulinémie, les pressions artérielles systoliques et diastoliques ont baissé respectivement de -14%,-14%,-27%,-7%, et -10%, ces améliorations restant strictement dépendantes de la restriction calorique et de la perte pondérale (17 Heilbronn). Une métaanalyse récente suggère une amélioration de l'HbA1c (qui passe de 8,31 à 7,65 % -0,66% ; p<0.001) lors d'une activité physique applicable au diabétique de type 2, qui est indépendante du poids (18 Boule).

L'étude DPP publiée récemment a démontré que les mesures hygiéno-diététiques réduisaient le risque de diabète de 58 % lorsqu'elles sont appliquées à des sujets pré-diabétiques à risque de développer un diabète de type 2. Ce bénéfice surpasse clairement celui de la metformine (19 Diabetes Prevention Program)

2) Recommandations pharmacologiques

-Une fois le diagnostic de diabète posé, seul le dosage de l'HbA1c permet le suivi du traitement (et non la glycémie).

-le dosage de l'HbA1c, qui exprime la moyenne des glycémies sur les trois derniers mois, reste indépendant des fluctuations glycémiques. Il n'y a pas besoin d'être à jeun pour le réaliser. Il est conseillé de l'effectuer tous les 3 à 4 mois.

-un patient est considéré comme étant bien équilibré si l'HbA1c ≤ 6.5 % (pour une normale $< 6\%$) et il n'y a pas lieu de modifier le traitement antidiabétique (sauf en cas d'hypoglycémies sous insuline ou sulfamides hypoglycémiants) (niveau de preuve A).

-un patient est considéré comme étant mal équilibrée si l'HbA1c > 8 % à deux contrôles successifs et il y a lieu de changer le traitement (niveau de preuve A).

-si l'HbA1c est comprise entre 6.6 et 8% à 2 reprises, la stratégie thérapeutique repose sur le rapport bénéfice du contrôle glycémique/risque lié à la prescription du médicament.

-Il n'est plus nécessaire de demander une glycémie au laboratoire pour surveiller l'équilibre du diabète sauf

- dans les situations aiguës
- en cas d'ajustement thérapeutique lors de l'utilisation de sulfamides hypoglycémiants ou d'insuline et en l'absence d'autosurveillance glycémique ;
- en cas d'infection intercurrente ou de prescription de médicaments diabétogènes (corticoïdes notamment).

Argumentaire :

L'équilibre chronique d'un diabète sucré se juge sur l'HbA1c et pas sur la glycémie, sauf au moment de l'adaptation du traitement (par exemple lors de la mise en place des sulfamides hypoglycémiants) ou lors de situations aiguës.

Le tableau 4 représente la corrélation entre les glycémies moyennes et l'HbA1c (20 Rohfing CL).

Tableau 4

HbA1c (%)	glycémie plasmatique (g/l)	glycémie plasmatique (mmol/l)
	moyenne	moyenne

6	1.35	7.5
7	1.70	9.5
8	2.05	11.5
9	2.40	13.5
10	2.75	15.5
11	3.10	17.5
12	3.45	19.5

Toute variation de 1 % de l'HbA1c correspond à une variation de 0,35 g/l ou 2 mmol/l de la glycémie plasmatique moyenne. Ces données sont extrapolées d'une étude effectuée chez le diabétique de type 1 : le DCCT et permettent d'interpréter et de concrétiser les résultats de l'HbA1c auprès des patients. Il convient toutefois de souligner que la stratégie thérapeutique ne dépend pas des résultats de la glycémie moyenne ; que la comparaison avec les glycémies capillaires n'est pas documentée (20 Rohfing CL).

2-1) la monothérapie orale

- A chaque pas du traitement, il est nécessaire de ré-évaluer les mesures hygiéno-diététiques.
- Quatre classes thérapeutiques sont actuellement disponibles en monothérapie : les biguanides, les sulfamides hypoglycémiantes et apparentés (glinides), les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les glitazones.
- Après échec des mesures hygiéno-diététiques, il est actuellement recommandé une escalade pas à pas de la monothérapie orale.
- Il est usuel de prescrire une monothérapie à posologie maximale avant de prescrire une bithérapie.
- En cas de surcharge pondérale, il y a une préférence pour la metformine (niveau de preuve B).
- En l'absence de surcharge pondérale, le choix de la classe thérapeutique prescrite en monothérapie est laissé à la discrétion du clinicien.
- L'indication préférentielle des glitazones est la contre-indication ou la mauvaise tolérance (généralement digestive) de la metformine. Les glitazones sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque en raison d'un risque potentiel de décompensation cardiaque.

-En cas d'échec d'une monothérapie, le changement d'une classe à l'autre (metformine par sulfamides hypoglycémiantes ou l'inverse par exemple) n'a pas d'intérêt puisqu'il n'améliore pas l'équilibre glycémique. Cependant, en cas d'échec des inhibiteurs des alpha-glucosidases, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant, de la metformine ou une glitazone en monothérapie en remplacement des inhibiteurs des alpha-glucosidases, avant de s'orienter vers une bithérapie (niveau de preuve C).

-La mise en place d'un traitement par sulfamides hypoglycémiantes ou par glinides s'effectue à posologie progressive afin d'éviter la survenue d'hypoglycémies.

-La mise en place d'un traitement par metformine et par inhibiteurs des alpha-glucosidases s'effectue à posologie progressive afin de limiter la survenue des troubles digestifs.

Une bithérapie initiale n'est pas illégitime mais n'a pas fait l'objet d'une évaluation suffisante.

Argumentaire :

Les biguanides :

Cette classe n'a qu'un seul représentant : la metformine (génériques, Glucophage[®], Stagid[®]). Prescrit seul, il ne donne pas d'hypoglycémies car il ne stimule pas l'insulinosécrétion mais réduit l'insulinorésistance en limitant la production hépatique de glucose. L'étude UKPDS a montré que la metformine prescrite chez un petit sous-groupe de sujets ayant une surcharge pondérale réduisait la mortalité liée au diabète de 42 %, la mortalité toutes causes de 36 %, et la survenue d'événements liés au diabète de 32 % (21 UKPDS). Par ailleurs, en raison en partie de son effet un peu anorexigène, la prise de poids observée lors de l'intensification de tout traitement antidiabétique est moindre que sous sulfamides hypoglycémiantes ou sous insuline. La metformine est ainsi à privilégier chez les patients ayant une surcharge pondérale.

La posologie optimale recommandée est de 2.5 g/jour et la posologie maximale autorisée par l'AMM de 3 g/jour.

Une augmentation progressive de la posologie limite la survenue de troubles digestifs (nausées, diarrhées). Il est recommandé de l'administrer pendant ou après les repas pour la même raison.

Le risque d'acidose lactique, complication très grave, est sans doute sur-évalué : il est estimé à 9.7/100 000 années-patients (22 Stang). Il impose le respect des contre-indications liées à sa prescription, essentiellement l'insuffisance rénale définie par le VIDAL par une créatininémie

supérieure à 135 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme et 110 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme ou par l'AFSSAPS par un débit de filtration glomérulaire apprécié par la formule de Cockcroft $< 60 \text{ ml/min}$ (16 ANAES ; 23 AFSSAPS), mais également l'insuffisance hépatique, l'injection de produits de contraste iodés (QS infra), toute situation de décompensation aiguë dont l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque font partie. Une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque ne sont plus une contre-indication à la metformine dès lors qu'elles sont stabilisées.

Les sulfamides hypoglycémiant (Daonil[®], Diamicon[®], Amarel[®], génériques, Minidiab[®]) **et les glinides** (Novonorm[®]) :

Ils stimulent l'insulinosécrétion et peuvent donner des hypoglycémies. Il est donc conseillé de prescrire le traitement à posologie progressive, et il est possible de titrer la posologie sur les résultats des glycémies de laboratoire ou sur ceux de l'autosurveillance glycémique. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les glinides sont des insulinosécréteurs de plus courte durée d'action destinés à contrôler les glycémies post-prandiales et ne doivent pas être associés aux sulfamides hypoglycémiant car ils ont le même mécanisme d'action, ni à l'insuline (pas d'AMM). Ils peuvent aussi donner des hypoglycémies. Le seul pour l'instant commercialisé est le repaglinide (Novonorm[®]) qui peut être prescrit en cas d'insuffisance rénale.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (Glucor[®], Diastabol[®]) limitent l'absorption des glucides complexes et ne donnent pas d'hypoglycémies. Ils diminuent préférentiellement les pics glycémiques postprandiaux qui pourraient jouer un rôle dans le risque vasculaire. Ils sont un peu moins puissants que les deux autres classes et leur prescription est souvent limitée par la fréquence d'apparition de troubles digestifs à type de flatulences ou de diarrhée. Ils sont à prendre au moment du repas.

Les glitazones (Actos[®], Avandia[®]), commercialisés depuis 2002 en France améliorent l'insulinosensibilité en particulier musculaire en agissant sur les récepteurs PPAR gamma, tandis qu'ils ne stimulent pas l'insulinosécrétion. Administrés en 1 ou 2 prises, au cours ou en dehors du repas, ils améliorent l'HbA1c en moyenne de 1%. Les effets indésirables associent une prise de poids, une rétention hydrosodée avec des oedèmes des membres inférieurs dans 5 % des cas. Une surveillance rapprochée des enzymes hépatiques est indispensable car le chef de file de cette

classe thérapeutique, la troglitazone, a été retirée du marché car responsable d'insuffisances hépatiques aiguës. La survenue d'œdèmes des membres inférieurs ne traduit pas obligatoirement une insuffisance cardiaque car il ne semble pas y avoir de corrélation entre la survenue d'une insuffisance cardiaque et celle des œdèmes des membres inférieurs. Des études de morbi-mortalité sur 5 ans sont en cours. L'insuffisance rénale ne contre-indique pas l'utilisation de la glitazone Actos[®] ; l'Avandia[®] peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale moyenne à modérée. On commence généralement par 1 comprimé d'Avandia 4[®] ou 1 comprimé d'Actos 30[®] et on en majore la posologie en cas de résultat insuffisant sur l'HbA1c 3-4 mois plus tard.

2-2) L'échec de la monothérapie orale

- **Il est défini par une HbA1c > 6,5 % observée à 2 reprises, et se rencontre dans la plupart des cas après plusieurs mois ou plusieurs années de diabète car il reflète l'histoire naturelle du diabète de type 2. Ainsi, une HbA1c > 6,5 % justifie l'escalade thérapeutique et le passage à une bithérapie. La bithérapie fait appel classiquement à l'association metformine+sulfamide, mais elle peut aussi faire appel à l'association metformine+glitazone ou sulfamide+ glitazone selon les conditions de l'AMM des glitazones.**
- Les bithérapies avec un glinide à la place du sulfamide ou avec un inhibiteur des alpha-glucosidases peuvent également être proposées.**
- **La trithérapie (sulfamide+metformine+glitazone) n'a pas fait l'objet d'une AMM faute de données suffisantes.**

Argumentaire :

Certaines bithérapies « toutes faites » devraient se développer. Ainsi, Avandamet[®] qui réunit dans le même comprimé Avandia[®] et metformine[®] a reçu son AMM en 2003.

Les glitazones sont d'autre part contre-indiquées en association à l'insuline car cette association pourrait majorer le risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque.

Les trithérapies : sulfamides, metformine et glitazones, ont fait l'objet d'études de développement avec des résultats encourageants mais jugés à ce stade insuffisants par les autorités de régulation.

2-3) L'échec de la bithérapie orale impose la mise en place d'une insulinothérapie. Le recours à un diabétologue à ce stade est en général recommandé.

Argumentaire :

Le passage à l'insuline est un moment redouté par le patient si bien qu'un retard à la mise à l'insuline est la plupart du temps constaté dans notre pays. Pourtant, il n'est que le témoignage du caractère évolutif de la pathologie. Plusieurs équipes n'hésitent pas à débiter une insulinothérapie précoce. Les modalités de l'insulinothérapie prennent en compte de nombreux facteurs, dont l'âge, le poids, le degré d'autonomie, les souhaits du patient, la présence de complications liées au diabète. Un patient diabétique traité par insuline devrait bénéficier d'une consultation de diabétologie au moins une fois par an.

Dans quel cadre une consultation de diabétologie est-elle conseillée ?

Une consultation de diabétologie peut être proposée :

- au moment de la découverte du diabète pour préciser la stratégie thérapeutique initiale et à venir**
- en cas de déséquilibre patent du diabète, si l'HbA1c > 8 %**
- lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,6 et 8 % et augmente de 0,5% d'une mesure sur l'autre, témoignant d'une évolution de la maladie**
- en cas d'apparition ou d'évolution de complications, y compris asymptomatiques et en particulier une néphropathie.**
- au moment de la mise à l'insuline. Une consultation au moins une fois par an est alors conseillée.**

Les modalités de l'autosurveillance glycémique

- Tout diabétique insulino-traité doit bénéficier d'une autosurveillance glycémique (niveau de preuve A). En cas de chiffres excessifs, il faut augmenter les doses d'insuline ; à l'inverse, il faut les baisser en cas d'hypoglycémie.**
- L'autosurveillance glycémique chez le diabétique traité par antidiabétiques oraux est utile (niveau de preuve B) mais non obligatoire.**

Argumentaire :

Il existe un certain consensus sur la prescription d'une autosurveillance glycémique chez un diabétique traité par insuline. En revanche, elle a ses détracteurs et ses partisans lorsque le patient est traité par mesures hygiéno-diététiques seules ou par antidiabétiques oraux : en effet, lorsqu'il n'y a pas de conséquences opérationnelles à sa pratique (par exemple une modification du traitement), il ne semble pas utile d'en prescrire une. Par ailleurs, son intérêt dans cette indication est controversé (7 ANAES ; 24 Evans). Trois études récentes semblent toutefois être en faveur de l'autosurveillance qui améliore l'HbA1c (25 Blonde L; 26 Schwedes U, 76 Guerci B). L'autosurveillance peut toutefois être un outil thérapeutique autour du concept « je prends des décisions », notamment lorsqu'il s'agit de sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique ou d'un exercice physique ou en cas de maladie intercurrente ou de prescription d'une médication diabétogène.

Le suivi annuel du patient diabétique de type 2

Le bilan suivant est recommandé par l'ANAES au moment de la découverte du diabète (des complications peuvent déjà être présentes) puis chaque année :

- poids, tension artérielle (tous les 3-4 mois)**
- HbA1c (tous les 3-4 mois)**
- incitation à l'arrêt du tabac**
- interrogatoire à la recherche de symptômes en faveur d'une atteinte cardio-vasculaire ou neurologique**
- examen des pieds : état cutané, utilisation du monofilament en nylon et/ou diapason, ROT.**
- palpation des pouls, recherche de souffle abdominaux, fémoraux et carotidiens**
- recherche d'une hypotension orthostatique**
- examen de la bouche, de la sphère ORL, de la peau**
- examen par un ophtalmologiste (acuité visuelle, tension oculaire, fond d'œil)**
- ECG de repos. La recherche d'une ischémie myocardique silencieuse par des tests fonctionnels, en premier lieu l'ECG d'effort, sera proposée aux diabétiques à haut risque vasculaire suivant les recommandations ALFEDIAM-Société Française de Cardiologie spécifiques à ce sujet.**
- bilan lipidique à jeun :CT, TG, HDL et LDL-CT**

-créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft

-protéinurie, hématurie, recherche d'infection par bandelettes urinaires

-en l'absence de protéinurie : recherche de microalbuminurie. En présence d'une protéinurie, la quantifier par une mesure sur les urines de 24 h.

Argumentaire :

8500 amputations par an sont liées au diabète et les patients diabétiques sont victimes de 30.000 infarctus du myocarde par an en France. Outre la prise en charge des facteurs de risque vasculaires associés (tabagisme, dyslipidémie, hypertension artérielle), un bilan annuel et systématique est codifié chez diabétique afin de dépister et de prévenir précocement une atteinte éventuelle.

La microalbuminurie est un marqueur de risque intermédiaire d'atteinte cardio-vasculaire dans le diabète de type 2. En raison d'une grande variabilité de la mesure, sa définition repose sur 2 des 3 mesures effectuées sur les urines des 24 h en l'espace de 3 à 6 mois (tableau 5). Cependant, la mesure sur échantillon en consultation est une alternative utile et validée à condition d'en répéter la mesure sur les urines des 24 h en cas d'anomalie. Tout diabétique de type 2 doit bénéficier d'une mesure de l'EUA une fois par an.

Tableau 5 : les différents stades de l'excrétion urinaire d'albumine

	sur les urines des 24 h (mg/24h)	sur échantillon (mg/l)
normoalbuminurie	<30	<20
microalbuminurie	30-299	20-199
protéinurie	≥ 300	≥ 200

L'évaluation de la fonction rénale repose non pas sur la mesure isolée de la créatininémie mais sur le calcul de la clairance glomérulaire par la formule de Cockcroft (résultats exprimés en ml/min) :

$$[(140-\text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})] \times K$$

K=1 chez la femme et 1.25 chez l'homme

si la créatinine est exprimée en mg /l, il faut en multiplier le chiffre par 8.8 pour l'obtenir en $\mu\text{mol/l}$.

L'atteinte ophtalmologique comprend la rétinopathie et l'œdème maculaire. Elle peut être présente dès l'apparition du diabète si bien qu'un fond d'œil, dilaté si possible, est indispensable dès la découverte du diabète. L'équilibration à la fois glycémique et tensionnelle prévient et empêche l'aggravation d'une rétinopathie (27 UK Prospective Diabetes Study 28 UKPDS UK Prospective Diabetes Study Group).

Il convient également de rechercher un glaucome ou une cataracte. La rétinopathie diabétique proliférante non stabilisée par le laser est parfois considérée comme une contre-indication transitoire aux épreuves d'effort.

Le monofilament est un filament en nylon qui permet d'évaluer la sensibilité tactile distale du pied et de dépister les sujets à haut risque de lésions des pieds, notamment dans les zones à risque comme les points d'appui plantaires. Ainsi, un test au monofilament anormal multiplie par 5 le risque de survenue d'une lésion non superficielle du pied (7 ANAES)

Prise en charge des facteurs de risque

1) L'hypertension artérielle

-Il a été montré que le bon contrôle de la PA est aussi important que le contrôle glycémique pour prévenir les complications micro et macro-vasculaires (niveau de preuve A).

-La valeur cible pour débiter un traitement est > 140 / 80 mmHg. Elle sera d'autant plus basse qu'il y a des complications, notamment rénales.

-En cas de protéinurie > 1g/24h, la valeur cible est de 125/75 mmHg

-Il y a un avantage à prescrire en première intention des bloqueurs du Système Rénine Angiotensine (SRA) (IEC ou sartans), puis à y associer un diurétique afin de favoriser la synergie de cette association, d'autant que le diabète favorise la rétention hydro-sodée.

-En cas d'association médicamenteuse, les diurétiques thiazidiques sont à privilégier.

-Il n'y a pas de contre-indication liée à l'utilisation des β -bloquants en particulier cardio-sélectifs chez les diabétiques, y compris chez les diabétiques insulino-traités et les artéritiques.

-Une polythérapie est le plus souvent nécessaire.

Argumentaire :

Dans des études d'observation, les patients diabétiques hypertendus ont un risque d'atteinte cardio-vasculaire 2 fois plus important que les sujets non diabétiques hypertendus. Les diabétiques hypertendus présentent un risque accru de complications liées au diabète, en particulier la rétinopathie et la néphropathie, et pourtant le pourcentage de diabétiques ayant une HTA contrôlée est inférieur à celui des non-diabétiques (29 Berlowitz DR). Dans l'UKPDS, une baisse de la PAS de 10 mm Hg est associée à une réduction de risque de complications liées au diabète de 12 %, de décès liés au diabète de 15 %, d'infarctus du myocarde 11 % et d'atteinte micro-vasculaire de 13% (30 Adler AI). L'étude HOT démontre qu'une PAD \leq 80 mm Hg (dans le groupe, les PAD étaient en réalité à 82,5 mm Hg) est associée à une réduction de l'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs de 51 % par rapport au groupe ayant une PAD \leq 90 mmHg (31 Hansson L).

Un strict contrôle de la pression artérielle par aténolol ou par captopril montre un bénéfice certain par la réduction des décès, des AVC et de l'insuffisance cardiaque, qui reste comparable entre les deux traitements. Un peu moins de sorties d'études liées aux effets indésirables sont observées dans le groupe sous bêtabloquants; en revanche, la prise de poids était un peu plus importante chez eux (32 UK Prospective Diabetes Study Group).

L'utilisation du ramipril à fortes doses (10 mg/jour) chez le diabétique à haut risque vasculaire (morbimortalité à 4 % par an) s'est associée à une réduction significative du critère combiné de jugement (IDM, AVC ou décès) de 25 %, des IDM de 22 %, des décès cardio-vasculaires de 37 %, des AVC de 33 %, ou d'une néphropathie avérée de 24 % pour une réduction modérée de la TA (33 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators.).

Le losartan lorsqu'il est comparé à l'aténolol dans la population générale hypertendue atteinte d'une hypertrophie ventriculaire gauche réduit la morbi-mortalité cardio-vasculaire plus nettement que l'aténolol et à baisse comparable des pressions artérielles (34 Dahlof B). L'utilisation d'un traitement combiné périndopril-indapamide se traduit par une réduction du risque des AVC de 43 % en prévention secondaire pour une baisse des PAS/PAD de $-12/5$ mmHg (versus $-5/3$ mmHg sous périndopril seul) (35 PROGRESS)

2) les lipides

- Une valeur cible de LDL-CT <1.30 g/l est habituellement proposée chez le diabétique

- Chez le diabétique à très haut risque (prévention secondaire notamment), un objectif de LDL-CT <1 g/l est recommandé.
- Certaines statines (celles ayant démontré par de grandes études d'événements leur efficacité dans cette indication) sont indiquées en prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque vasculaire, avec au moins un des facteurs de risque suivants: hypertension, âge \geq 65 ans, créatinine élevée, tabagisme (présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée ; et en prévention des complications cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique avec ou sans hyperlipidémie associée (niveau de preuve A).
- Si le HDL-CT < 0.35 g/l et/ou les TG > 3 g/l, une consultation spécialisée semble justifiée

Argumentaire :

Les anomalies caractérisant le profil lipidique du diabète de type 2 comprennent une élévation des triglycérides plasmatiques, une diminution du HDL cholestérol protecteur, et une augmentation des particules de LDL cholestérol petites et denses. L'augmentation de l'efflux d'acides gras libres issus du tissu adipeux ainsi qu'une altération de la captation musculaire des acides gras libres médiée par l'insuline ont comme conséquence une augmentation de la production de VLDL par le foie. Cette augmentation de production des lipoprotéines riches en triglycérides ainsi que l'altération de la clairance par la lipoprotéine lipase sont responsables de l'hypertriglycéridémie décrite dans le diabète. Un mauvais contrôle glycémique augmente la dyslipidémie du diabétique (36 Beckman JA). Les patients diabétiques ayant un risque accru de récurrence d'événements cardio-vasculaires tirent un bénéfice plus grand des traitements de la dyslipidémie que les patients non diabétiques : dans l'étude 4 S, la simvastatine réduit le risque de mortalité de 43 % chez le diabétique contre 29 % chez le non diabétique et réduit le risque d'infarctus du myocarde de 50 % versus 32 % (37 Pyorala K). En prévention primaire indépendamment du chiffre initial du LDL-cholestérol, seule la simvastatine a fait la preuve en 2003 (d'autres études seront éventuellement publiées ultérieurement) de son efficacité par l'étude HPS : dans cette étude HPS, qui inclut 5963 diabétiques, la simvastatine réduit le risque d'accidents coronariens aigus, d'accident vasculaire cérébral, ou de revascularisation 25 %. Cette

amélioration chez le diabétique se voit quel que soit le taux de LDL-CT initial (38 Heart Protection Study Collaborative group).

Les fibrates augmentent le HDL cholestérol et baissent des triglycérides. L'étude VA-HIT qui comprend 25 % de diabétiques montre que le gemfibrozil réduit le risque d'infarctus du myocarde de 24 % mais dans les mêmes proportions que celles observées chez le non diabétique. Cependant, les sujets avaient un LDL-CT < 1,40 g/l et un HDL-CT bas < 0,40 g/l (39 Bloomfield).

3) le tabac

-un arrêt complet et définitif du tabac est recommandé.

-des consultations de Tabacologie peuvent être utiles.

-L'utilisation de substituts nicotiques n'est pas contre-indiquée.

4) anti-agrégants plaquettaires

-il y a une indication à prescrire de l'aspirine à dose modérée chez le diabétique avec au moins deux facteurs de risque notamment une hypertension artérielle (niveau de preuve B), et systématiquement en prévention secondaire en l'absence de contre-indication.

Argumentaire :

Chez des sujets hypertendus mais contrôlés recevant 75 mg/j d'aspirine, une réduction de 15 % de l'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs et de 30 % de celle des infarctus du myocarde est démontrée. Les hémorragies majeures non fatales ont augmenté de 0,75 à 1,4 % ; (p< 0,001), il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragies fatales. (31 Hansson).

En prévention primaire, chez les hommes et les femmes ayant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire, la prescription de faibles doses d'aspirine en plus de la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires associés, renforce l'efficacité de la prévention primaire cardio-vasculaire. Sur une durée de 4 ans, la mortalité cardio-vasculaire du groupe traité est inférieure à celle du groupe non traité : respectivement 0,8 % et 1,4 % ; (p= 0,049). Il y a une réduction des accidents cardio-vasculaires : 6,3 % versus 8,2 % ; (p= 0,014). Les complications hémorragiques non fatales ont cependant été supérieures dans le groupe traité par aspirine : 1,1 % versus de 0,3 % chez les non traités ; (p= 0,0008) (40 Collaborative group of the Primary Prevention Project (PPP)).

Une controverse existe donc sur l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire : s'il paraît clair que le bénéfice attendu de l'utilisation de l'aspirine augmente avec l'augmentation du risque cardio-vasculaire, à l'inverse le bénéfice net est réduit chez ceux dont le risque à 5 ans est < 3% et ce en raison du risque hémorragique (41 US Preventive service Task Force).

L'ANAES recommande une dose modérée ≤ 100 mg par jour en prévention primaire chez les diabétiques de type 2 lorsqu'il existe d'autres facteurs de risque, en particulier l'hypertension artérielle (16 ANAES stratégie).

L'utilisation du clopidogrel versus aspirine a montré un bénéfice modéré chez les sujets ayant au moins 2 localisations athéromateuses, en particulier l'artérite des membres inférieurs (42 CAPRIE).

L'accident coronarien

1) à la phase aiguë

-La mesure de principe de l'HbA1c chez un patient non connu comme diabétique permet de porter le diagnostic d'accident coronarien survenant chez un diabétique si le chiffre > 6,5 %.

-En cas d'accident coronarien aigu, il convient d'arrêter les antidiabétiques oraux : metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou glitazone, et une mise à l'insuline est recommandée (niveau de preuve A). Il est conseillé que l'actualisation des protocoles de ce traitement se fasse en collaboration avec une unité de Diabétologie.

-Il est essentiel de contrôler l'équilibre glycémique et une glycémie moyenne inférieure à 2 g par litre est requise à la phase aiguë. A cet effet, une surveillance régulière des glycémies capillaires est recommandée.

-Le relais ultérieur par des multi-injections d'insuline et la durée de l'insulinothérapie sont à individualiser en fonction des caractéristiques du patient

-La reprise des hypoglycémiantes oraux, y compris de la metformine, est possible dès que le cardiologue estime que l'état cardiaque du patient est stable, sous réserve d'un contrôle de la fonction rénale.

-Lors de la réalisation d'un examen utilisant un produit contraste iodé (coronarographie, artériographies) :

- **la metformine doit être arrêtée au plus tard le jour de l'examen**

- **une hydratation du patient *per os* ou par voie parentérale est nécessaire (elle sera prudente en cas de dysfonction ventriculaire gauche)**
- **un contrôle de la fonction rénale au moins au 2e jour est nécessaire (mesure de la créatininémie dont l'augmentation éventuelle doit être < 30 % de la valeur initiale)**
- **la metformine peut être reprise 48 heures après la réalisation de l'examen, à condition que la fonction rénale respecte les valeurs ci-dessus et que l'état cardiaque soit jugé stabilisé.**

2) en période stable

-La metformine n'est pas contre-indiquée, en l'absence d'insuffisance rénale.

-Un diabétique doit bénéficier d'un traitement associant statines et aspirine (niveau de preuve A).

-Un diabétique doit bénéficier d'un traitement par bloqueurs du SRA (niveau de preuve A).

-Un diabète sucré, y compris sous insuline n'est pas une contre-indication à la prescription d'un β -bloquant.

-La phase au décours d'un infarctus myocarde ou d'un accident coronarien aigu est un moment propice pour intensifier le traitement et la prise en charge des facteurs de risque, y compris l'équilibration du diabète, et un séjour destiné à parfaire l'éducation du patient dans une unité de diabétologie peut être proposé.

-Une bonne équilibration du diabète ne doit pas faire craindre la survenue d'hypoglycémies dont le caractère délétère sur le myocarde souvent évoqué n'est pas prouvé.

-Un séjour en réadaptation vasculaire est particulièrement souhaitable afin notamment d'optimiser l'activité physique.

Argumentaire :

Il est démontré que l'hyperglycémie est fréquente chez les patients victimes d'un accident vasculaire aigu, y compris chez ceux sans antécédent de diabète. Cette hyperglycémie est liée au développement d'une insulino-résistance, et il s'agit d'un phénomène adaptatif, lié à la mise en jeu du pronostic vital, qui permet d'assurer l'administration d'une quantité suffisante de glucose au niveau du cerveau, des globules rouges, et des tissus lésés (43 Mizock BA.). Cependant,

l'hyperglycémie à long terme a des effets délétères qui occultent le bénéfice initial : ainsi une glycémie à l'admission > 6.67 mmol/l est un facteur de risque indépendant de mortalité à un mois de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, même après l'exclusion des diabétiques connus (44 Sala J.). Deux études, l'une menée chez des patients admis pour un infarctus du myocarde (45 Malmberg K.) et l'autre chez des patients au décours d'une chirurgie cardiaque (46 van den Berghe G) démontrent clairement qu'une insulinothérapie intensive qui a pour but de normaliser les glycémies augmente la survie et réduit les durées d'hospitalisation. Ainsi l'étude DIGAMI qui avait pour but d'éviter des glycémies supérieures à 2,15 g/l permet une réduction absolue de la mortalité de 11 % (réduction relative de mortalité de 30 %). Une vie est sauvée pour 9 patients traités. Après un suivi de 3,4 ans, 33 % des patients décèdent dans le groupe traité versus 44 % des patients dans le groupe contrôle ($p= 0,011$) (45 Malmberg K.). Les mécanismes susceptibles d'être mis en jeu dans l'amélioration du pronostic vital sont nombreux et résulteraient non seulement de la correction de l'hyperglycémie (avec comme corollaire une baisse des acides gras libres), mais aussi de l'insuline elle-même qui aurait des vertus anti-inflammatoires et favorables sur la fonction endothéliale (47 Dandona P). Enfin, un bon équilibre du diabète en cas de sternotomie réduit significativement le risque de médiastinite post-opératoire (48 Furnary)

Il existe un débat dans la littérature sur la reprise des sulfamides hypoglycémisants, en particulier le glibencamide qui abolit la phase de reconditionnement ischémique. Cette donnée est bien démontrée expérimentalement. D'autres sulfamides plus spécifiques du récepteur de la cellule β , par exemple le Gliclazide, n'ont pas cet effet expérimental. Les conséquences cliniques de ces différences expérimentales sont incertaines. Le Glibenclamide a été l'un des sulfamides utilisés dans l'UKPDS sans conséquence cardiovasculaire délétère, bien au contraire dès lors qu'un bon contrôle de l'HbA1c était obtenu. Dans le doute, on préférera dans le postinfarctus les sulfamides spécifiques du récepteur de la cellule β et ne se liant pas au récepteur myocardique des sulfamides.

L'injection de produits de contraste iodés chez le diabétique peut aggraver la fonction rénale et favoriser par ce biais la survenue d'une acidose lactique si bien qu'elle doit s'accompagner de règles strictes de prescription dont l'hydratation est la clef. L'utilisation systématique de la N-acetyl-cystéine (Mucomyst®) n'est pas codifiée car son utilité, démontrée dans un travail lors des angioplasties, n'a pas été confirmée par d'autres. Une méta-analyse de 2003 (77 Birk R) semble néanmoins démontrer que son usage réduit (de 56 %) le risque rénal lié à l'utilisation des produits

de contraste chez les insuffisants rénaux. L'emploi de produits de contraste hypo-osmolaires est à privilégier chez le diabétique (49 Thomsen HS ; 50 Diaz-sandoval JL ; 51 Caputo C)

L'insuffisance cardiaque.

-Il n'y a pas de spécificités démontrées dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique.

- Les glitazones et certains β -bloquants sont contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque.

Argumentaire :

La fréquence de la survenue d'une insuffisance cardiaque est très élevée chez le diabétique et celle-ci est plus grave que chez le non-diabétique (52 Shindler DM.). Cependant, il n'y a pas de spécificités démontrées chez le diabétique. Le diabète et le syndrome métabolique favorisent l'insuffisance cardiaque liée à l'hypertension artérielle avec une hypertrophie ventriculaire gauche. Chez un diabétique qui a déjà un bloqueur du SRA et à qui sont rajoutés des diurétiques anti-aldostérones, il faut surveiller la kaliémie et la créatininémie à intervalles réguliers, surtout au moment de l'instauration du traitement.

Diabète et sujet âgé

-Chez le sujet âgé, il faut éviter la survenue d'hypoglycémies.

-En raison des contre-indications liées à la prescription des antidiabétiques oraux (dont les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiantes ou celles provoquées par la présence d'une insuffisance rénale), l'insulinothérapie est souvent privilégiée chez ces patients.

-Les objectifs glycémiques d'un sujet âgé sont parfois moins stricts que ceux d'un patient plus jeune (niveau de preuve C).

-Le risque d'hypoglycémies est important dans les 30 jours qui suivent la sortie de l'hôpital lors de la prescription d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiantes

Argumentaire :

Environ 10 % des personnes âgées de plus de 65 ans sont diabétiques connues et 75 % d'entre elles sont traitées par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes. Les hypoglycémies provoquées par les sulfamides hypoglycémiantes sont en théorie plus graves parce qu'elles sont plus

prolongées que celles provoquées par l'insuline (même si elles sont moins fréquentes) pour de nombreuses raisons : altération de la fonction hépatique, dénutrition et hypoalbuminémie, interaction médicamenteuse chez un polymédiqué. Elles peuvent favoriser une décompensation d'une pathologie vasculaire ou neurologique (53 Blickle JF; 54 Shorr RI). Par ailleurs, une altération de la fonction rénale reflétée par le calcul de la clairance glomérulaire, favorise la survenue des hypoglycémies en augmentant la demi-vie des sulfamides hypoglycémiants et contre-indique l'utilisation de la metformine. Pour toutes ces raisons, l'insulinothérapie est privilégiée. La prescription d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiants s'accompagne d'une augmentation du risque d'hypoglycémie surtout dans les 30 jours qui suivent la sortie de l'hôpital, lié en partie à la reprise de l'activité physique et ce risque justifie de diminuer les doses à la sortie de l'hôpital (53 Blickle). Si le sujet est bien contrôlé, il est utile de proposer une surveillance rapprochée des glycémies, par exemple dans les 15 jours qui suivent la sortie.

Les risques théoriques de déshydratation liés à l'hyperglycémie en l'absence de sensation de soif (qui précipitent le patient vers le coma hyperosmolaire) ainsi que les risques d'infection sont deux éléments qui conditionnent la glycémie moyenne à ne pas dépasser: par exemple 2.50 g/l ou une HbA1c > 9 %. Les diabétiques sont plus à risque de faire des infections que les non diabétiques (RR= 1.21 ;99% IC 1.20-1.22) (48 Furnary, 55 Shah BR).

La néphropathie diabétique

-Un patient diabétique insuffisant rénal est à très haut risque vasculaire.

-La néphropathie diabétique est d'origine glomérulaire : on parle de néphropathie incipiens en cas de microalbuminurie et de néphropathie patente pour une excrétion urinaire d'albumine > 300 mg / 24 h.

-Une clairance glomérulaire mesurée par la formule de Cockcroft <30 ml/min justifie une consultation de néphrologie, même si celle ci peut être initiée plus tôt. Une clairance <10 ml/min correspond au stade de dialyse.

-En cas d'insuffisance rénale, la poursuite d'un traitement antidiabétique oral justifie un avis spécialisé diabétologique et néphrologique. L'insulinothérapie à ce stade est souvent privilégiée.

- En cas de protéinurie > 1 g/24h, des chiffres plus bas de pressions artérielles sont requis et la valeur seuil pour démarrer un traitement est de 125/75 mmHg.

-Les antihypertenseurs bloqueurs du SRA (IEC ou sartans) sont indiqués dans cette situation (niveau de preuve A).

Leur maniement doit cependant être très prudent en cas d'insuffisance rénale, a fortiori avancée, avec surveillance stricte de la créatinine et adaptation de la posologie.

-Toute introduction d'un antihypertenseur bloqueur du SRA ou d'un diurétique justifie une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sur les 5 à 7 jours qui suivent : une augmentation de 20 % de la créatininémie puis sa stabilisation autorise la poursuite du traitement. En revanche, une augmentation continue de la créatininémie ou une augmentation supérieure à 20-30 % impose l'arrêt du traitement et d'en rechercher la cause.

-La prescription d'anti-agrégants plaquettaires est indispensable en l'absence de contre-indications.

Argumentaire :

La néphropathie diabétique concerne environ 40 % des diabétiques de type 2 et est la première cause de mise en dialyse. Les diabétiques représentent 25 à 40 % des dialysés et en raison de leur nombre sont majoritairement des diabétiques de type 2. Par ailleurs, l'incidence du nombre de diabétiques en dialyse ne cesse d'augmenter, très probablement en raison de l'allongement de leur espérance de vie. La mise en suppléance rénale est par la suite grevée d'une lourde mortalité cardiovasculaire.

La dégradation de la fonction rénale est cependant progressive et est précédée par l'apparition d'une microalbuminurie (QS chapitre sur le suivi du diabétique). Sa présence chez le diabétique de type 2 indique un risque de mortalité cardio-vasculaire trois fois plus important que chez le sujet ayant une EUA normale. Une intervention thérapeutique à ce stade est nécessaire et retarde la mise en dialyse.

Les IEC ont démontré qu'à fortes doses, ils retardaient la survenue ou la progression de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 2 (33 HOPE). Trois travaux récemment publiés démontrent que les sartans (irbesartan et losartan) réduisent également la survenue d'une insuffisance rénale chronique, y compris au stade de microalbuminurie (56 Lewis EJ ; 57 Brenner BM ; 58 Parving HH). Toutefois, une augmentation > 20-30 % de la créatinine impose l'arrêt des bloqueurs du SRA et la recherche notamment d'une sténose de l'artère rénale (59 Palmer BF). Une surveillance

attentive de la créatininémie et plus encore la répétition de la mesure sont justifiées afin de ne pas priver un patient d'un médicament efficace pour peu que la créatininémie se soit stabilisée.

La prescription d'une faible dose d'aspirine chez les diabétiques néphropathes réduit le nombre des événements cardio-vasculaires et celui des infarctus du myocarde (- 13 et -7/1000 patients-années) et doit être privilégiée (60 Zanchetti A).

Artérite des membres inférieurs

-L'artérite du diabétique est fréquemment asymptomatique car associée à une neuropathie diabétique. Elle est responsable d'amputations.

-Chaque diabétique doit avoir un examen annuel clinique approfondi des pieds (inspection, état cutané, réflexes ostéotendineux, monofilament, palpation des pouls, auscultation des trajets artériels)

-En cas d'anomalie clinique ou d'autre atteinte vasculaire (maladie coronarienne, insuffisance rénale), un doppler artériel des membres inférieurs et de l'aorte abdominale est recommandé.

-En cas d'anomalies sur le doppler artériel des membres inférieurs, a fortiori en cas d'atteinte coronarienne, un doppler des troncs supra aortiques est recommandé.

-Toute plaie du pied, même minime, a fortiori indolore, justifie une mise en décharge immédiate et un avis spécialisé dans les 24 à 48 heures.

-Les β -bloquants ne sont pas contre-indiqués en cas d'artérite.

-Le bénéfice d'un traitement par certaines statines est étendu au patient artéritique y compris en l'absence de coronaropathie.

Argumentaire :

Le diabète est un facteur de risque indépendant d'une atteinte vasculaire périphérique : toute augmentation de 1% de l'HbA1c est associée à une augmentation de 28 % du risque d'atteinte vasculaire périphérique (61 Adler AL). 8500 diabétiques sont amputés chaque année en France. L'artérite est parfois asymptomatique à la fois proximale mais aussi distale et peut être révélée par un stade IV. Dès qu'une anomalie à la palpation des pouls est présente, l'ANAES recommande de faire un doppler artériel des membres inférieurs (7 ANAES suivi). A vrai dire, les

indications de l'échodoppler des membres inférieurs, comme de l'échodoppler des troncs supra-aortiques, sont mal codifiées. Il en est de même de la fréquence de cet examen, à adapter aux anomalies observées et au contexte de risque vasculaire. Le taux de mortalité à 5 ans est très élevé chez les patients ayant un ulcère du pied d'origine ischémique et une maladie vasculaire périphérique, estimé à 56 %, avec une durée moyenne de survie de 41 mois. Tous types d'ulcères confondus (ischémique, neuro-ischémique ou d'origine neuropathique), la mortalité à 5 ans reste comparable chez les patients amputés (47 %) et chez les patients non opérés (43 % ; ns) (62 Moulik PK). L'utilisation de la simvastatine s'accompagne d'une baisse de 16 % des revascularisations non coronaires : 4,4% versus 5,5 % sous placebo (37 HPS).

Accidents vasculaires cérébraux

-Le diabète augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique mais pas celui des AVC hémorragiques.

-L'hyperglycémie initiale est fréquente et doit être recherchée à l'admission. Elle augmente la durée d'hospitalisation et le taux de mortalité dès le 30^{ème} jour.

-Le handicap résultant d'un AVC est plus important chez le diabétique que chez le non diabétique.

-Un bon contrôle de la pression artérielle est recommandé à distance.

-L'utilisation d'une statine se justifie indépendamment de la présence d'une coronaropathie

Argumentaire :

La prévalence du diabète chez les patients présentant un AVC est de l'ordre de 20% et un diabète *de novo* est découvert chez 4 à 11 % des patients. Le diabète serait un facteur de risque indépendant d'AVC avec un risque relatif, après ajustement, de 2 à 5 (63 De Sèze). Dans l'UKPDS, 3 % des patients présentent un AVC et il s'agit dans les $\frac{3}{4}$ des cas d'un accident ischémique. Ce chiffre peut paraître faible mais il faut rappeler que les diabétiques de l'UKPDS avaient simplement 50 ans en moyenne lors de leur inclusion dans l'étude. Un âge > 60 ans, le sexe masculin, une HTA et une AC/FA sont des facteurs de risque d'AVC tandis qu'à l'inverse, un mauvais contrôle glycémique ou une dyslipidémie n'augmentent pas le risque (64 UKPDS). Dans une étude menée sur 656 patients ayant un AVC ischémique, une hyperglycémie (> 1,30 g/l) est

retrouvée chez 40 % d'entre eux, le plus souvent des femmes, et la plupart d'entre eux restent hyperglycémiques (glycémies à plus de 2,03 g/l) durant l'hospitalisation (43% ne reçoivent aucun traitement hypoglycémiant). L'hyperglycémie augmente le risque de décès à 30 jours, 1 an et 6 ans : RR=1,87 ; 1,75 et 1,41 ; p< 0.01 respectivement et le bénéfice d'une prise en charge comparable à celle effectuée dans le post-infarctus, avec une mise à l'insuline est à l'étude (65 Williams LS). L'AVC est plus souvent responsable de déficit du membre inférieur, de dysarthrie, chez les diabétiques que chez ceux qui ne le sont pas, par le biais d'accidents ischémiques ou lacunaires plus fréquents. A 3 mois, si les taux de mortalité sont comparables entre les deux groupes, en revanche le handicap résiduel est plus important chez les diabétiques (66 Megherbi SE).

Il faudra rechercher par échodoppler plus souvent chez le diabétique que chez le non-diabétique, par exemple chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire ou présentant une atteinte vasculaire connue, une atteinte des troncs supra-aortiques (consensus d'experts).

Un traitement anti-hypertenseur agressif et la prescription d'un traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire réduit le risque d'AVC. (64 Davis TME).

L'utilisation des diurétiques et des β -bloquants ou de certaines dihydropyridines (nitrendipine) permet une réduction des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par la baisse tensionnelle globale ou par celle de la PAS (67 syst eur). Ces études ont également mis en évidence un bénéfice du traitement anti-hypertenseur, d'autant plus marqué que le risque cardiovasculaire absolu est élevé. Ainsi, dans l'étude SYST-EUR, le traitement par inhibiteur calcique, versus placebo, permet une réduction du risque relatif (RRR) de la mortalité cardiovasculaire de 12% chez les patients non diabétiques (NS), et de 75% chez les patients hypertendus diabétiques (p=0.02) (67 syst eur).

Les études randomisées CAPP, STOP-2, NORDIL, INSIGHT, ont comparé les anti-hypertenseurs, inhibiteurs calciques et/ou IEC, aux diurétiques et/ou bêta-bloquants et n'ont pas montré de différence en terme de protection cérébrale (68 CAPP, 69 STOP-2, 70 NORDIL, 71 INSIGHT).

L'étude UKPDS montre une protection cérébrale équivalente sous traitement par IEC ou par bêta-bloquant (28 UKPDS).

L'étude HOPE a démontré une réduction significative des AVC sous Ramipril 10 mg/jour, qui avait été ajouté au traitement anti-hypertenseur en cours. La prise vespérale du ramipril laisse ouverte les discussions sur les mécanismes concourant aux bénéfices cliniques du ramipril à 10

mg par jour (bénéfices cliniques liés principalement à la baisse tensionnelle ou au blocage spécifique du système rénine angiotensine (SRA) (33 HOPE, 72 Svensson).

Chez l'hypertendu diabétique avec HVG, l'étude LIFE montre une réduction significative des AVC plus importante sous losartan que sous aténolol (73 Lindhom). En revanche, l'étude CAPP montre une moins bonne protection cérébrale par le traitement IEC (captopril) mais les résultats n'avaient pas été ajustés aux différences de pression artérielle entre les groupes de traitement (68 CAPP). La même tendance est retrouvée dans l'étude ALLHAT mais uniquement pour les patients hypertendus de race noire (plus d'AVC constatés sous IEC (lisinopril 40 mg) que sous diurétiques (chlorthalidone 25 mg), même après ajustement des chiffres de pression artérielle) (74 ALLHAT).

En prévention secondaire d'un AVC, l'étude PROGRESS, qui évalue un IEC (périndopril 4 mg) \pm associé à un diurétique (indapamide 2.5 mg) versus placebo, montre une réduction significative des AVC dans le groupe « IEC+diurétique » avec des différences de pression artérielle de 12 mmHg pour la systolique, et de 5 mmHg pour la diastolique. L'étude ne précise toutefois pas l'objectif tensionnel à atteindre chez un patient en prévention secondaire (35 PROGRESS).

Traitement hypolipémiant et protection cérébrale du patient diabétique

Les études de prévention secondaire chez les patients coronariens montrent une réduction significative des AVC sous traitement par statines (37 4S).

L'étude HPS a démontré le bénéfice d'un traitement par la simvastatine, chez les patients diabétiques, non coronariens, sans artériopathie périphérique, en prévention primaire et secondaire d'un AVC (38 HPS).

Ce bénéfice est homogène dans les différents sous-groupes prédéfinis, avec une réduction du risque absolu d'autant plus marquée que le risque cardiovasculaire absolu initial était élevé.

La baisse d'1 mmol du LDL cholestérol sous traitement par simvastatine, quel que soit le niveau initial du LDL, se traduit dans l'étude HPS par une réduction significative des AVC pour différents sous-groupes de patients diabétiques : les diabétiques à haut risque en prévention primaire, les diabétiques coronariens, les patients diabétiques aux antécédents d'AVC, ainsi que chez les diabétiques présentant une artériopathie périphérique (38 HPS). Les recommandations

américaines du NCEP ATPIII considèrent le patient diabétique comme un patient en situation de prévention secondaire, avec un objectif de LDL cholestérol $< 1 \text{ g/l}$ (9 NCEP III).

Références

1 Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In Diabetes in America, National Diabetes Data Group; 2nd ed. Bethesda, Md: National Institute of Health; 1995: 429-448. NIH publication 95-1468

2 Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL. Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. *Am J Epidemiol* 2002, 156: 714-719

3 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior history of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998, 339: 229-234

4 Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort study. *B Med J* 2002, 324: 939-942

5 Sprafka JM, Burke GI, Folsom AR, Mc Govern PG, Hahn LP. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1991, 14: 537-543

6 The Expert Committee on the Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997, 20 : 1183-1197

7 ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications : recommandations de l'ANAES. *Diabetes Metab* 2000, 25 (suppl 2) 1-64

8 Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus : a prospective study. *Lancet* 2002, 359 : 2140-2144

9 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001, 285: 2486-2497

10 Richard LD, Sultan A, Daures JP, Vannereau D, Parer-Richard C. Diagnosis of diabetes mellitus and intermediate glucose abnormalities in obese patients based on ADA (1997) and WHO (1985) criteria. Diabetes Metab 2002, 19(4) : 292-299

11 Girard J. Fondements physiopathologiques du diabète de type 2. Revue du Prat 1999, 49 : 22-29

12 Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia 2003, 46: 3-19

13 American Diabetes Association. Screening for diabetes. Diabetes Care 2003,26 (suppl 1): S21-24

14 Abedin M, Mc Guire DK. Don't miss the opportunity : diagnosing diabetes. Am Heart J 2003, 145: 195-197

15 Taubert G, Winkelmann BR, Qchleiffer T, Marz W, Gok R, Klein B, Schneider S, Boehm BO. Prevalence, predictors and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. Am J Heart 2003, 145: 285-291

16 ANAES. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Mars 2000.<http://www.anaes.fr>

17 Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. effects of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids, and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999, 22: 889-895

18 Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001, 286: 1218-1227

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

20 Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c : analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002, 25: 275-278

21 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998,352 : 854-865

22 Stang M, Wysowski DK, Buttler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999, 22 : 925-927

23 AFSSAPS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 . Recommandations : texte long, argumentaire. *Diabetes Metab* 1999, 25 (suppl 6):1-79

24 Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, Mac Donald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control : observational study with diabetes database. *BMJ* 1999, 319: 83-86

25 Blonde L, Ginsberg BH, Horn S, Hirsch IB, James B, Mulcamy K, Nettles A, Smout R, Wright H. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes (letter). *Diabetes Care* 2002, 25 :245

26 Schwedes U, Siebolds M, Mertes G, for the SMBG Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose. Effect on diabetes control in non-insulin treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002, 25: 1928-1932

27 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control and sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 837-853

28 UKPDS UK Prospective Diabetes Study Group : Tight Blood Pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-713.

29 Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Glickman M, Friedman R, Kader B. Hypertension management in patients with diabetes. The need for more aggressive therapy. *Diabetes Care* 2003, 26: 355-359

30 Adler AI, Stratton IM, Neil AW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. On behalf of the UK Prospective Diabetes Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *B Med J* 2000, 321: 412-419

31 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers Sg, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755- 1762

32 UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ* 1998 ; 317 : 713-720

33 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE study. *Lancet* 2000, 355: 253-259

34 Dahlof B, Dereveux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359: 995-1003

35 PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001, 358: 1033-1041

36 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis : epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002, 287 : 2570-2581

37 Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S) group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Group. *Diabetes Care* 1997, 20: 614-620

38 Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002,360:7-22

39 Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J for the Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial Study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999, 341:410-418

- 40 Collaborative group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001, 357: 89-95
- 41 US Preventive service Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002, 136 : 161-172
- 42 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996, 348 : 1329-39
- 43 Mizock BA. Alterations of fuel metabolism in critical illness : hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol* 2001, 15 : 533-551
- 44 Sala J, Masia R, Gonzales de Molina FJ, Fernandez-Real JM, Gil M, Bosch D, Ricart W, Senti M, Marrugat J ; REGICOR investigators. Short-term mortality of myocardial infarction in patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002, 56(9): 707-712
- 45 Malmberg K. for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) study group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997, 314 : 1512-1515
- 46 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Vermaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001, 345:1359-1367
- 47 Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003, 26: 516-519

48 Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999, 67: 352-62

49 Thomsen HS, Morcos SK, ESUR Contrast Media Safety Committee. Contrast media and metformine: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media . *Eur Radiol* 1999, 9: 738-740

50 Diaz-sandoval JL, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002, 89: 356-358;

51 Caputo C, Dokko JH, Durham JH, Pahlavan M, Keltz J, Dutka P, Marzo K, Zaharakis T, Fishbane S. A randomized control trial of N-acetyl cysteine to prevent contrast nephropathy following coronary angiography. *Am J Kidney Dis* 2002, 39(4): A 14 abstract

52 Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial and registry. *Am J Cardiol* 1996,77: 1017-1020

53 Blickle JF, Attali JR, Barrou Z, Brocker P, de Rekeneire N, Verny C, Leutenegger M. Le diabète du sujet âgé. Rapport des experts de l'ALFEDIAM. *Diabetes Metab* 1999, 25: 84-93 ;

54 Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997, 157: 1681-1686

55 Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26: 510-513

56 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. for the collaborative study group. Renoprotective effect of the Angiotensin-Receptor

Antagonist Irbesartan In patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001,345: 851-860;

57 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S the RENAAL study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001,861-869

58 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. for the Irbesartan in Patients with Type 2 diabetes and Microalbuminuria study group. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001,345: 870-878.)

59 Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. N Eng J Med 2002, 347: 1256-1261

60 Zanchetti A, Hansson L, Dalhof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H, on behalf of the HOT study group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. J Hypertension 2002, 20: 2301-2307

61 Adler AL, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR, for the UK Prospective study. UKPDS 59 : hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002,25: 894-899

62 Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. Diabetes Care 2003, 26: 491-494

63 De Sèze J, Leys D. Les accidents vasculaires cérébraux chez le diabétique. Sang Thrombose Vaisseaux 1997, 9 : 235-240

64 Davis TME, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC, for the UK Prospective Study Group. Risk factors for stroke in type 2 diabetes. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. . Arch Intern Med 1999, 159: 1097-1103

65 Williams LS, Rotish J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. Neurology 2002, 59: 67-71

66 Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, Carlo A, Inzitari D, Wolfe CD, Moreau T, Giroud M, European BIOMED Study of Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. Stroke 2003, 34: 688-694

67 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997, 350:757-64.

68 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP). Lancet 1999, 353:611-6.

69 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al, for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999, 354:1751-6. (STOP-2)

70 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al for the NORDIL study group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000, 356:359-65.

71 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000, 356:366-72.

72 Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001, 38:e28-e32.

73 Lindholm LH, Ibsen HI, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359: 1004-1010.

74 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.

75 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003, 26 : 3160-67.

76 Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougnères P, Fontaine P, Kerlan V, Passa P, Thivolet C, Vialettes B, Charbonnel B for the ASIA Group. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus : the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003, 29 : 587-594.

77 Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy : meta-analysis. *The Lancet* 2003, 362 : 598-603.