



République Tunisienne
Ministère de la Santé

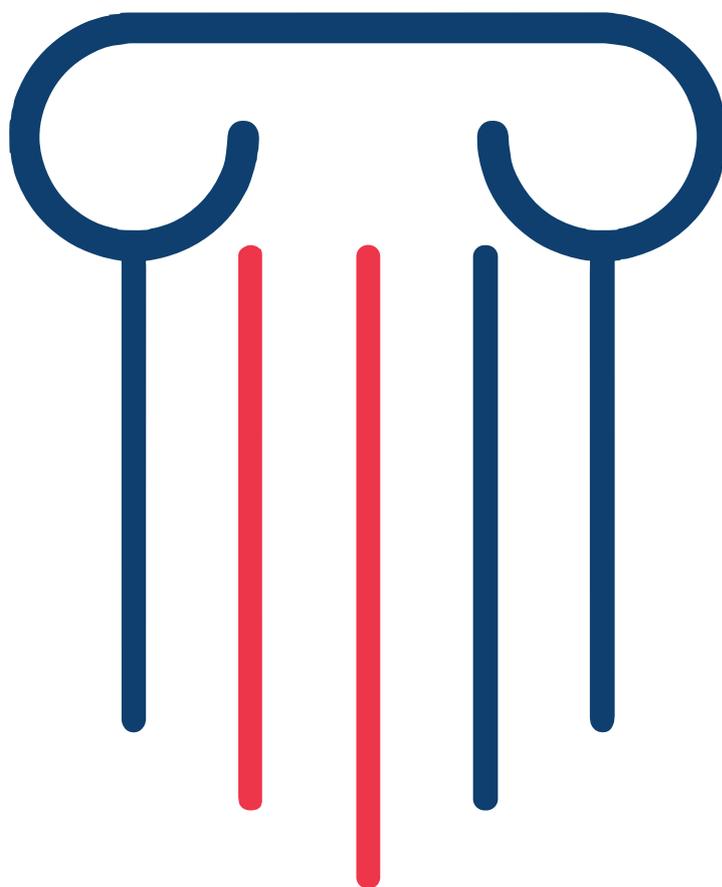


Les Guides de l'INEAS

Direction Qualité des Soins et Sécurité des Patients

GUIDE DE PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ L'ADULTE

Décembre 2023



Ce guide a été élaboré par l'équipe de la Direction Qualité de Soins et Sécurité des Patients de l'INEAS en collaboration avec la Société Tunisienne d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques (STEDIAM).

©INEAS – v.1 [Décembre]2023.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : INEAS. Prise en charge du diabète de type 2 chez l'adulte. Les Guides de l'INEAS. Tunis, INEAS, 2023. 215p

© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)
Site Internet : www.ineas.tn

Ce document est destiné aux professionnels de la santé et aux établissements de santé.

Ce guide représente une aide à la prise de décision. Il ne remplace pas le bon sens clinique.

Il s'agit de propositions développées méthodiquement pour aider le praticien à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Edition : Décembre 2023

© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) Site Internet : www.ineas.tn

Edition : Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé
30, rue Ibn Charaf- Le Belvédère 1002 - Tunis - Tunisie

ISBN 978-9938-9634-5-8



ISBN: 9 789938 963458

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations	5
Recommandations	13
Méthodologie	33
Introduction / Epidémiologie	38
I. Dépistage et prévention primaire du diabète de type 2 chez l'adulte	41
1. Dépistage	41
2. Prévention primaire	44
II. Définition, diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique	49
1. Diabète	49
2. Prédiabète	50
3. Syndrome métabolique	51
III. Traitements pharmacologiques	53
1. Objectifs glycémiques	53
2. Prise en charge pharmacologique de l'hyperglycémie chez les adultes diabétiques de type 2	57
IV. Prescriptions hygiéno-diététiques et autres mesures thérapeutiques	75
1. Thérapie nutritionnelle	75
2. Activité physique	82
3. Gestion du poids en présence du diabète de type 2	88
4. Education thérapeutique	93
V. Suivi et complications	98
1. Surveillance de l'équilibre glycémique	98
2. Hypoglycémie	99
3. Urgences hyperglycémiques	104
4. Vaccination chez les diabétiques de type 2	111
5. Diabète de type 2 et conduite automobile	114
6. Protection cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2	116
7. Dépistage des maladies cardiovasculaires	122
8. Dyslipidémies	123
9. Hypertension artérielle	125
10. Syndromes coronariens aigus	125
11. Insuffisance cardiaque	127
12. Maladie rénale diabétique	129
13. Rétinopathie	137
14. Neuropathie	141
15. Soins des pieds	144
16. Dysfonction érectile et hypogonadisme	145
17. Diabète de type 2 et stéatose hépatique non alcoolique	147
18. Diabète de type 2 et aptitude au travail :	150
VI. Annexes	152
VII. Références	162

Abréviations

AAS	Acide acétylsalicylique
ACD	Acidocétose diabétique
ADA	American diabetes association
AET	Apport énergétique total
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	Accident ischémique transitoire
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AP	Activité physique
ARA II	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
ASG	Auto-surveillance glycémique
AVC	Accident vasculaire cérébral
CG	Charge glycémique
CT	Cholestérol total
CV	Cardiovasculaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	Electrocardiogramme
FDA	Food and drug administration
FC	Fréquence cardiaque
FDR	Facteurs de risque
FE	Fraction d'éjection
FR	Fréquence respiratoire
GAJ	Glycémie à jeun
GLP1-AR	Agoniste des récepteurs du glucagon-like-peptide-1
GPP	Glycémie post prandiale
H	Heure
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL-c	Cholestérol HDL
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension artérielle
Ice	Insuffisance
IC	Insuffisance cardiaque
ICC	Insuffisance cardiaque congestive
IDM	Infarctus du myocarde
iDPP-4	Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IG	Indice glycémique
IM	Intra musculaire

IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRT	Insuffisance rénale terminale
iSGLT-2	Inhibiteurs des cotransporteurs glucose-sodium de type 2
IV	Intra veineuse
LDL-c	Cholestérol LDL
MCV	Maladie cardiovasculaire
MET	Metabolic equivalent of task
ml	Millilitre
MRC	Maladie rénale chronique
MRD	Maladie rénale diabétique
NAC	Neuropathie autonome cardiaque
NDA	Neuropathie diabétique autonome
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PCI	Produit de contraste iodé
PDE-5	Phosphodiesterase cGMP-spécifique de type 5
PEP	Perte d'excès pondéral
PMA	Procréation médicale assistée
RD	Rétinopathie diabétique
RR	Risque relatif
S/C	Sous cutané
SCA	Syndrome coronarien aigu
SHH	Syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique
SRAA	Système rénine angiotensine aldostérone
TBR	Time below range
TG	Triglycérides
TIR	Time in range
VHB	Virus de l'hépatite B
VG	Variabilité glycémique
VLE	Volume liquidien extracellulaire

Ce document a été réalisé suite à une saisine de la Société Tunisienne d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques (STEDIAM) et en collaboration avec les sociétés savantes suivantes :

- Association de Médecine de Famille de l'Ariana (AMF Ariana)
- Association Tunisienne de Pharmacologie (ATP)
- Association Tunisienne des Sciences de la Nutrition (ATSN)
- Association Tunisienne des Spécialistes en Sciences de la Nutrition (ATSSN)
- Société des Médecins Généralistes de Tunisie (SMGT)
- Société Tunisienne de Cardiologie, Chirurgie Cardio-Vasculaire (STCCCV)
- Société Tunisienne de Gastro-entérologie (STGE)
- Société Tunisienne de Médecine de Famille (STMF)
- Société Tunisienne de Médecine Générale et Médecine de Famille (STMGF)
- Société Tunisienne de Médecine Interne (STMI)
- Société Tunisienne de Médecine de Travail (STMT)
- Société Tunisienne de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale (STNDT)
- Société Tunisienne d'Ophtalmologie (STO)

L'INEAS remercie tous les experts, les sociétés savantes et les institutions publiques qui ont participé à l'élaboration du présent document.

Ce document est accessible en ligne via les sites web : <http://www.ineas.tn>

Experts du Groupe de Travail :

Nom prénom

Profil

Nabila Mejdoub Rekik

Présidente du projet, Professeure en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Hedi Chaker Sfax

Manel Jemel

Secrétaire générale, Maître de Conférence Agrégée en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Institut National de Nutrition et Technologies Alimentaires Tunis

Nadia Ben Amor

Secrétaire générale adjointe, Assistante Hospitalo-Universitaire en Nutrition et Maladie Nutritionnelles, Institut National de Nutrition et Technologies Alimentaires Tunis

Fatma Chaker

Professeure en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme Hôpital la Rabta Tunis

Alia Koubaa

Médecin Principale de la Santé Publique Tunis

Amel Gamoudi

Nutritionniste, Institut National de Nutrition et Technologies Alimentaires Tunis

Bilel Ben Amor

Assistant Hospitalo-Universitaire en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir

Faten Hadj Kacem

Maître de Conférences Agrégée en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Hedi Chaker Sfax

Faten Mahjoub

Maître de Conférences Agrégée en Nutrition et Maladies Nutritionnelles, Institut National de Nutrition et Technologies Alimentaires Tunis

Henda Jamoussi Kamoun

Professeure en Nutrition et Maladies Nutritionnelles, Institut National de Nutrition et Technologies Alimentaires Tunis

Ibtissem Ben Nacef

Maître de Conférences Agrégée en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Charles Nicolle Tunis

Imene Youssef

Maître de Conférences Agrégée en Médecine de travail, Hôpital Charles Nicolle Tunis

Imene Zeghal

Professeure en Ophtalmologie, Institut Hedi Rais d'Ophtalmologie Tunis

Ines Naceur

Assistante Hospitalo-Universitaire en Médecine Interne, Hôpital La Rabta Tunis

Kais Guezmir

Médecin Généraliste, Direction des Soins de Santé de Base

Khadija Mzoughi	Professeure en Cardiologie Hôpital Habib Thameur Tunis
Lilia Ben Fatma	Professeure en Néphrologie, Hôpital La Rabta Tunis
Maha Ben Moallem Hachicha	Médecin Gériatre de Libre Pratique Tunis
Maha Kacem	Médecin Spécialiste en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, de libre Pratique Sousse
Mériem Yazidi	Maître de Conférences Agrégée en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital La Rabta Tunis
Mohamed Salah Hamdi	Assistant Hospitalo-Universitaire en Médecine Interne, Hôpital Charles Nicolle Tunis
Mounira Ach	Maître de Conférences Agrégée en Médecine Interne, Hôpital Charles Nicolle Tunis
Mounir Karoui	Médecin Généraliste de Libre Pratique Tunis
Nadia Ben Mustapha	Médecin des Hôpitaux Principal en Gastro-entérologie, Hôpital La Rabta Tunis
Nehla Sanoussi	Médecin conseil Caisse Nationale Assurance Maladie
Nesrine Hasni	Maître de Conférences Agrégée en Pharmacie Clinique Institut National de Neurologie Tunis
Rabiaa Oueslati	Médecin Généraliste de Libre Pratique Tunis
Sameh Ben Tkhayat	Pharmacienne Direction Pharmacie et Médicaments
Sarrah Kastalli	Professeure en Pharmacologie, Centre National Chalbi BelKahia de Pharmacovigilance Tunis
Sonia Bouallegue	Nutritionniste, Groupement de Santé de Base Ben Arous
Taher Trabelsi	Médecin Généraliste de Libre Pratique Tunis
Wafa Alaya	Maître de Conférences Agrégée en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Tahar Sfar Mahdia
Wided Debbabi	Maître de Conférences Agrégée en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Ibn Jassar Kairouan
Wijdene Driss	Médecin Conseil Caisse Nationale Assurance Maladie
Youssef Lakhoua	Médecin Généraliste de Libre Pratique Tunis
Zohra Mhamdi	Représentante de patients

Groupe de lecture

Nom et prénom

Profil

Ahlem Gzara

Directrice des Soins de Santé de Base

Claude Ben Slama

Médecin, Spécialiste en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, de libre Pratique Tunis

Fatma Doaoud

Maître de Conférences Agrégée en Médecine Interne, Hôpital Habib Thameur Tunis

Hamouda Mouna

Professeure en Néphrologie, Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir

Haroun Ouertani

Professeur en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Militaire Principal d'Instructions de Tunis

Hichem Zidi

Médecin Généraliste de Libre Pratique Tunis

Imene Ben Ahmed

Médecin Major Spécialiste en Nutrition et Maladies Nutritionnelles, Hôpital Ben Arous

Ines Ketata

Médecin Généraliste de Libre Pratique Hammamet

Ines Khochtali

Professeure en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir

Jihed Anoun

Assistante Hospitalo-Universitaire en Médecine Interne, Hôpital Sahloul Sousse

Koussay Ach

Professeur en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Farhat Hached Sousse, et président de la STEDIAM

Leila Abid

Professeure en Cardiologie, Hôpital Hedi Chaker Sfax

Leila Alouane

Professeure en sciences de la nutrition, consultante

Mohamed Abid

Professeur en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Hedi Chaker Sfax

Mohamed Ben Lassoued

Médecin, Spécialiste en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, de Libre Pratique et Président de l'Amicale des Endocrinologues-Diabétologues de Sfax (AEDS)

Molka Chadli-Chaieb	Professeure en Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Hôpital Farhat Hached Sousse
Nadia Marouani	Médecin Généraliste de Libre Pratique Tunis
Oufa Hammami	Médecin inspecteur régional Caisse Nationale Assurance Maladie
Sonia Gloulou Mansour	Médecin Généraliste de Libre Pratique Tunis
Sonia Hammami	Professeure en Médecine Interne/Gériatrie, Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir

Groupe d'experts de l'INEAS :

Mohamed Ben Hamouda	Chargé de la direction qualité des soins et sécurité des patients
Adel Khelil	Chargé du service des guides de pratique clinique
Hella Ouertatani	Cheffe de service des parcours de soins
Houda Gharbi	Chargée de l'implémentation des recommandations professionnelles
Asma Ben Brahem	Ancienne Directrice qualité des soins et sécurité des patients
Khalil Jelassi	Documentaliste
Cheima Ayari	Sous-directeur de l'unité juridique et contentieux
Chokri Hamouda	Directeur Général

Collège d'experts

Pr Amen Allah Messadi	Président
Pr Abdelmajid Ben Hamida	Vice-président
Pr Fatma Ayedi	Membre
Dr Hayet Laajili	Membre
Dr Hela Jegham	Membre
Pr Imen Limayem Blouza	Membre
Mme Mounira Riba Yaacoub	Membre
Mr Mourad Ktat	Membre
Dr Nouredine Cherni	Membre
Mme Zeineb Labyedh	Membre

Recommandations

1- Le dosage de la glycémie à jeun (GAJ) et/ou de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c) est suggéré pour le dépistage du DT2 [consensus d'experts, niveau 4].

Le groupe d'experts tunisiens propose de :

- Réaliser le dépistage du DT2 à partir de l'âge de 40 ans au moins tous les 3 ans en dehors de tout facteur de risque (FDR) de diabète
- Réaliser un dépistage plus précoce et/ou plus rapproché (annuel) en présence d'un ou plusieurs FDR de développement d'un DT2

2- Il est suggéré de réaliser une glycémie capillaire casuelle pour le dépistage du DT2 dans le cadre d'un dépistage de masse. Une valeur au seuil de 2 g/L en dehors des signes cardinaux nécessite une confirmation diagnostique (cf diagnostic) [consensus d'experts, niveau 4].

3- Il est recommandé que tout patient à très haut risque de DT2 (sujet obèse, surpoids ou prédiabétique) bénéficie des mesures hygiéno-diététiques visant la réduction pondérale afin de prévenir ou de retarder l'apparition du DT2 [catégorie A, niveau 1].

4- Il est recommandé de promouvoir dans la population générale, un mode de vie sain pour la prévention du diabète de type 2 (alimentation équilibrée pauvre en graisses saturées et en sucres, lutte contre la surcharge pondérale, activité physique régulière et abstention du tabac) [consensus d'experts, niveau 4].

5- Il est recommandé de poser le diagnostic de diabète si l'un des critères suivants est présent :

- Une glycémie après 8 heures (H) de jeûne sur plasma veineux $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) [catégorie B, niveau 2] *
- Un taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % (en l'absence de facteurs compromettant la fiabilité du dosage d'HbA1c [catégorie B, niveau 2] *)
- Une glycémie veineuse 2 H après l'ingestion à jeun de 75 g de glucose (HGPO) $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/l) [catégorie B, niveau 2] *
- Une glycémie aléatoire sur sang veineux $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/l) en présence de signes cardinaux du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

* En l'absence de signes cardinaux de diabète, le groupe d'experts tunisiens suggère : de confirmer le diagnostic par un deuxième dosage biologique en utilisant le même test ou un test différent (GAJ, HbA1c ou HGPO).

6- Il est recommandé de poser le diagnostic de prédiabète devant l'une des situations suivantes après avoir éliminé un diabète patent :

- Une hyperglycémie modérée à jeun définie par une glycémie après 8 H de jeûne entre 5,6 et 6,9 mmol/l (1-1,25 g/l) [catégorie A, niveau 1].
- Une intolérance aux hydrates de carbone définie par une glycémie 2 H après HGPO 75g entre 7,8 et 11 mmol/l (1,4-1,99 g/l) [catégorie A, niveau 1].
- Un taux d'HbA1c compris entre 5,7 % et 6,4 % [catégorie B, niveau 2].

7- Il est recommandé de personnaliser les objectifs glycémiques chez tout diabétique de type 2 [consensus d'experts, niveau 4].

8- Un taux cible d'HbA1c $\leq 7,0$ % est recommandé chez la plupart des diabétiques de type 2 adultes afin de réduire :

- Le risque de complications microvasculaires [catégorie A, niveau 1].
- Le risque de complications CV si le traitement est instauré précocement [catégorie B, niveau 3].

9- Un taux cible d'HbA1c $\leq 6,5$ % est recommandé chez les patients diabétiques de type 2 à faible risque d'hypoglycémie afin de réduire le risque de :

- Maladie rénale chronique associée au diabète [catégorie A, niveau 1]
- Rétinopathie diabétique [catégorie A, niveau 1].

10- Un taux cible d'HbA1c plus élevé (8% à 8,5%) peut être suggéré chez les patients diabétiques de type 2 dans les situations où les risques d'hypoglycémie dépassent les bénéfices [consensus d'experts, niveau 4].

11- Pour obtenir un taux d'HbA1C $\leq 7,0\%$ chez les patients diabétiques de type 2, les objectifs glycémiques recommandés sont une glycémie à jeun ou préprandiale de 4,4 à 7,2 mmol/l (0,8 à 1,3 g/l) et une glycémie 2 H après un repas $< 10,0$ mmol/l ($< 1,8$ g/l) [catégorie B, niveau 2].

12- Il est suggéré chez tout patient diabétique de type 2 d'éviter la variabilité glycémique à court et à long terme [consensus d'experts, niveau 4].

13- Il est recommandé de conseiller au patient d'adopter un mode de vie sain associé à la metformine dans le traitement initial du DT2 nouvellement diagnostiqué et ceci en dehors des contre-indications de la metformine et des décompensations métaboliques hyperglycémiques aiguës [catégorie B, niveau 2].

14- Il est recommandé d'associer à la metformine une autre molécule antidiabétique (iSGLT-2, GLP1-AR) ayant démontré ses bénéfices cardiovasculaire et/ou rénal) chez tout patient présentant une maladie athéromateuse avérée, un haut risque cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque et/ou une MRC [catégorie A, niveau 1].

15- Il est recommandé d'envisager une bithérapie d'emblée associant la metformine et un deuxième antihyperglycémiant non insulinique, en plus de l'adoption d'un mode de vie sain si le taux initial d'HbA1c dépasse le taux cible d'au moins 1,5% [catégorie B, niveau 2].

16- Il est recommandé d'indiquer une insulinothérapie d'emblée ? la découverte du DT2 en présence de :

- Signes cliniques d'insulinopénie (perte de poids involontaire, signes d'hypercatabolisme, exagération du syndrome polyuro-polydipsique, asthénie...).
- * Décompensation métabolique (hyperglycémie marquée, cétose, acidocétose, état hyperosmolaire) [consensus d'experts, niveau 4].
- * L'insulinothérapie initiale peut être également envisagée devant une HbA1c $\geq 10\%$ ou une glycémie à jeun ≥ 3 g/l. L'insulinothérapie pourra être transitoire ou définitive

[consensus d'experts, niveau 4].

A l'initiation de l'insulinothérapie, une surveillance rapprochée est indiquée pour assurer une titration adéquate des doses d'insuline en se basant sur l'autosurveillance glycémique [consensus d'experts, niveau 4].

17- Il est recommandé d'évaluer l'adhésion, la tolérance et l'efficacité du traitement prescrit chez le diabétique de type 2 de façon régulière tous les 3 mois ou plus souvent en cas de grand déséquilibre initial jusqu'à l'atteinte de la cible thérapeutique. Le suivi peut être plus espacé si les objectifs glycémiques sont atteints [consensus d'experts, niveau 4].

18- Il est recommandé d'ajuster le traitement (posologie, remplacement ou ajout d'anti hyperglycémiant) tous les 3 à 6 mois pour atteindre la cible thérapeutique et/ou réduire le risque d'évènements cardio-rénaux ou améliorer la tolérance thérapeutique [consensus d'experts, niveau 4].

19- Il est recommandé avant toute adaptation du traitement d'éduquer tout patient diabétique de type 2 sur l'importance de l'autosurveillance glycémique [consensus d'experts].

20- Il est recommandé chez les diabétiques de type 2 sous metformine (en dehors de toutes contre-indications ou intolérance) et nécessitant une adaptation du traitement afin d'améliorer l'équilibre glycémique, de choisir un antihyperglycémiant non insulinique en fonction des priorités cliniques de chaque patient (pour les considérations thérapeutiques et les précautions de prescription) [catégorie B, niveau 2].

- Chez les diabétiques de type 2 ayant une MCV athérosclérotique documentée, à très haut risque CV, de l'IC et/ou une maladie rénale chronique, un GLP1-AR ou un iSGLT-2 dont le bénéfice cardiovasculaire et /ou rénal a été démontré est recommandé [catégorie A, niveau 1]
- Si la réduction du risque d'hypoglycémie est prioritaire, les médicaments qui induisent un moindre risque d'hypoglycémie : incrétines (inhibiteurs de la DPP-4 ou GLP1-AR), iSGLT-2 et acarbose sont recommandés [catégorie A, niveau 1]
- Si la perte de poids est prioritaire, un GLP1-AR et/ou un iSGLT-2 sont recommandés pour améliorer le contrôle glycémique car ils sont associés à une perte de poids [catégorie A, niveau 1]
- Le coût et l'accès aux soins doivent aussi être pris en considération pour le choix de l'agent antihyperglycémiant, dans une approche centrée sur le patient [consensus d'experts, niveau 4]

21- Chez les diabétiques de type 2 qui n'atteignent pas les cibles glycémiques avec leurs associations d'anti-hyperglycémiant, l'introduction d'une insuline basale est recommandée [catégorie B, niveau 2].

22- Il est recommandé, à l'initiation d'une insulinothérapie de maintenir la metformine, d'arrêter les sulfamides, de considérer l'arrêt ou le maintien des autres antihyperglycémiant (iSGLT-2, iDPP-4, GLP1-AR) en fonction du terrain et du risque d'hypoglycémie

23- Chez les adultes diabétiques de type 2 avec un risque majeur d'hypoglycémie traités avec de l'insuline basale :

- Les analogues de l'insuline basale sont recommandés plutôt que l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne et symptomatique [catégorie A, niveau 1].
- Les analogues de l'insuline basale de 2^{ème} génération devraient être suggérés à la place des autres analogues de l'insuline basale pour réduire le risque d'hypoglycémie globale et nocturne chez les diabétiques ayant au moins un FDR d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2] et chez les diabétiques présentant un risque CV élevé [catégorie C, niveau 3].

24- Chez les diabétiques de type 2 sous insuline basale, les doses doivent être ajustées, ou bien des antihyperglycémiants doivent être ajoutés si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes

- Il est recommandé d'ajouter un GLP1-AR ou un iSGLT-2 avant d'intensifier l'insulinothérapie par des injections d'insuline en bolus pour assurer un contrôle de la glycémie avec des bienfaits potentiels de perte de poids et de réduction du risque d'hypoglycémie [catégorie A, niveau 1].
- La prise d'un inhibiteur de la DPP-4 devrait être suggérée pour améliorer le contrôle de la glycémie sans risque supplémentaire de prise de poids ou d'hypoglycémie, par rapport à l'ajout d'insuline en bolus [catégorie B, niveau 2].
- En présence de signes d'insulinopénie une insuline à action rapide est recommandée [consensus d'experts, niveau 4]

25- Il est suggéré d'associer à l'insuline basale les analogues de l'insuline à action rapide à la place de l'insuline humaine à action rapide afin d'éviter le risque d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2].

26- Il est recommandé d'introduire progressivement l'insuline en bolus, après arrêt des sulfamides, en commençant par un schéma basal plus (une injection de bolus) puis basal plus-plus (deux injections de bolus) afin d'obtenir une réduction similaire du taux d'HbA1c, tout en minimisant le risque d'hypoglycémie comparativement au schéma basal bolus d'emblée [catégorie B, niveau 2].

27- Il est suggéré de prescrire les analogues de l'insuline prémixée ou le schéma basal-bolus pour les patients chez qui les antidiabétiques oraux avec ou sans insuline basale n'ont pas permis d'atteindre l'équilibre glycémique optimal [consensus d'experts, niveau 4].

28- Il est recommandé que tous les patients atteints de DT2 sous insuline ou insulinosécréteurs bénéficient d'une éducation concernant l'importance de l'autosurveillance glycémique ; la prévention, le diagnostic et le traitement d'une hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

29- Il est suggéré d'adapter temporairement le traitement pharmacologique lors de maladies aiguës ou au moment de certaines explorations radiologiques :

- Il est suggéré que la metformine et les iSGLT-2 soient temporairement arrêtés pendant les maladies aiguës qui sont associées à un risque de déshydratation ou lors d'intervention (chirurgicale ou examen radiologique avec injection de produit de contraste) associées à un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë [consensus d'experts, niveau 4]
- Il est suggéré que l'insuline rapide et les insulinosécréteurs soient réduits ou arrêtés temporairement en cas de réduction des apports alimentaires afin de diminuer le risque d'hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4]
- En cas de jeûne prolongé (ramadan ou jeûne intermittent) autorisé par le médecin traitant, des adaptations posologiques doivent être réalisées en accord avec le patient.

30- Il est suggéré que les iSGLT-2 soient temporairement arrêtés avant toute intervention chirurgicale majeure ainsi qu'en présence d'une infection aiguë et d'une maladie grave pour réduire le risque d'acidocétose euglycémique [consensus d'experts, niveau 4].

Il convient de porter une attention particulière à ce risque chez les sujets suivant un régime alimentaire pauvre en glucides ou ayant une carence insulinique [consensus d'experts, niveau 4].

- 31-** Il est suggéré de dispenser aux patients diabétiques des conseils nutritionnels pouvant être assurés par un(e) diététicien(ne) afin d'améliorer leur taux d'HbA1c [catégorie B, niveau 2] et réduire le nombre des hospitalisations [catégorie C, niveau 3].
- 32-** Il est suggéré que des conseils nutritionnels soient donnés sous forme de séances en petits groupes homogènes ou de séances individuelles [catégorie B, niveau 2]. L'éducation en groupe doit se conformer aux principes d'éducation des adultes en incluant des activités interactives, la résolution de problèmes, des jeux de rôles et des discussions de groupe [catégorie B, niveau 2].
- 33-** Il est recommandé de mettre en place un programme d'interventions énergiques axé sur l'adoption de comportements sains comprenant une modification du régime alimentaire et une augmentation du niveau d'activité physique pour obtenir une perte de poids, améliorer l'équilibre glycémique, réussir le sevrage tabagique et réduire le risque CV [catégorie A, niveau 1].
- 34-** Il est recommandé chez les patients diabétiques avec un surpoids ou une obésité, de suivre un régime alimentaire hypocalorique équilibré afin d'obtenir une perte de poids adéquate et la maintenir [catégorie A, niveau 1].
- 35-** Chez les patients adultes diabétiques, il est suggéré de répartir les macronutriments, en pourcentage de l'apport énergétique total (AET). Il peut aller de 45% à 55% pour les glucides, de 12% à 15% pour les protéines et de 30% à 35% pour les lipides, de façon à permettre l'individualisation de la thérapie nutritionnelle selon les préférences et les objectifs thérapeutiques du patient [consensus d'experts, niveau 4].
- 36-** Pour réduire le risque CV chez les diabétiques, il est recommandé de limiter la consommation d'acides gras trans industriels (moins de 1% de l'AET), et d'acides gras saturés athérogènes (moins de 7% de l'AET) en privilégiant la consommation des acides gras polyinsaturés, particulièrement de sources combinées d'oméga-3 et d'oméga-6 (6 à 8% de l'AET), des acides gras monoinsaturés (15% de l'AET) et des glucides à faible et à moyen indice glycémique [consensus d'experts, niveau 4].
- 37-** Il est suggéré que les patients diabétiques limitent leur consommation d'aliments à indice glycémique élevé à moins de 10% de l'AET quotidien et privilégient les aliments à faible ou moyen indice glycémique afin de garantir l'équilibre glycémique, lipidique et pondéral [catégorie C, niveau 3].
- 38-** Il est suggéré que les patients diabétiques choisissent des sources alimentaires de glucides avec un faible indice glycémique et une faible charge glycémique pour optimiser l'équilibre glycémique [catégorie B, niveau 2].
- 39-** Il est suggéré que les patients diabétiques consomment idéalement 15 g de fibres alimentaires par jour par 1000 kcal ingérées, dont la moitié doit être consommée sous forme de fibres solubles, afin d'améliorer l'équilibre glycémique et le taux de LDL cholestérol [catégorie C, niveau 3].
- 40-** Le régime méditerranéen est recommandé chez tout patient diabétique de type 2. Ce régime réduit le risque d'événements CV majeurs [catégorie A, niveau 1], et améliore le contrôle glycémique [catégorie B, niveau 2].

- 41-** D'autres régimes peuvent être envisagés chez les patients diabétiques de type 2 en tenant compte de leurs habitudes et préférences alimentaires [consensus d'experts, niveau 4]
- 42-** Il est suggéré que les patients diabétiques respectent la régularité des horaires ainsi que l'espacement des repas pour optimiser l'équilibre glycémique, en fonction du type de traitement [consensus d'experts, niveau 4].
- 43-** Il est recommandé d'informer les patients diabétiques traités par l'insuline et/ou un insulinosécréteur, du risque d'hypoglycémie et de les éduquer sur les actions préventives de l'hypoglycémie telles que l'apport en glucides et/ou l'ajustement des doses d'insuline et l'autosurveillance glycémique [consensus d'experts, niveau 4].
- 44-** Chez les patients diabétiques, il est suggéré de cumuler au moins 150 mn d'activité physique aérobie hebdomadaire d'intensité modérée ou élevée réparties sur au moins 3 jours par semaine sans rester inactif pendant plus de 2 jours successifs afin d'améliorer l'équilibre glycémique [catégorie B, niveau 2] et de diminuer le risque de complications et de mortalité CV [catégorie C, niveau 3].
Les exercices de plus courte durée (de 90 à 140 minutes par semaine) ou les activités physiques planifiées peuvent être bénéfiques mais sont moins efficaces sur le contrôle de la glycémie [catégorie B, niveau 2] et sur la réduction de la mortalité CV [catégorie C, niveau 3].
- 45-** Il est suggéré de proposer aux patients diabétiques qui ont la volonté et la capacité de le faire, un entraînement par intervalles (courtes durées d'exercices d'intensité élevée en alternance avec de courtes périodes de récupération d'intensité faible ou modérée ou de repos d'une durée de 30 secondes à 3 minutes chacune) pour améliorer leur état cardiorespiratoire [catégorie B, niveau 2].
- 46-** Il est suggéré d'encourager les patients diabétiques (y compris âgés) à faire des exercices contre résistance adaptés à leur condition physique et leurs comorbidités et ce au moins deux fois par semaine et, idéalement, trois fois par semaine [catégorie B, niveau 2] en plus d'exercices en aérobie [catégorie B, niveau 2]. Des directives initiales et une surveillance périodique par un spécialiste peuvent être recommandées [catégorie C, niveau 3].
- 47-** Il est suggéré aux patients diabétiques de réduire au minimum le temps consacré à des activités sédentaires et d'interrompre régulièrement les longues périodes passées en position assise [catégorie C, niveau 3].
- 48-** Il est suggéré de personnaliser les objectifs précis d'exercice (type, durée et intensité) pour augmenter le degré d'activité physique et améliorer le taux d'HbA1c [catégorie B, niveau 2].
- 49-** La surveillance du nombre de pas (podomètre, application téléphonique ou montre connectée) peut être suggérée et ce en association avec des conseils sur l'activité physique, pour renforcer et améliorer le degré d'activité physique [catégorie B, niveau 2].

50- Il est recommandé chez les personnes traitées par insuline et/ou analogues d'insuline, d'avertir que l'activité physique peut provoquer une hypoglycémie d'où la nécessité d'ajuster la dose des médicaments ou la consommation de glucides en fonction du type, de l'intensité et de la durée de l'exercice.

Certaines mesures peuvent être suggérées chez ces patients :

- Augmenter les apports en hydrates de carbones si la glycémie est inférieure à 5 mmol/l (0,9 g/l) avant l'exercice
- Réduire les doses d'insuline en fonction de l'intensité, de la durée de l'exercice physique ainsi que du délai entre la prise du traitement et l'activité physique
- Bien choisir le moment de la journée où l'exercice est pratiqué, ainsi que l'intensité et la durée de l'activité

Les patients doivent être informés des variations de la réponse glycémique lors de l'activité physique et sensibilisés à la nécessité de la vérification de la glycémie avant et après les périodes d'exercice [consensus d'experts, niveau 4].

51- Il est recommandé d'effectuer une évaluation préalable chez les patients diabétiques de 40 ans ou plus qui souhaitent faire des exercices d'intensité très élevée ou prolongés, par exemple la course de compétition, la course sur de longues distances ou l'entraînement par intervalles à haute intensité, pour détecter la présence de comorbidités et/ou de complications qui pourraient être aggravées ou démasquées par la pratique de ce type d'activité.

L'évaluation doit comprendre une anamnèse, un examen physique (y compris un examen du fond de l'œil, un examen des pieds et le dépistage d'une neuropathie), un ECG au repos, une exploration respiratoire et, si nécessaire une épreuve d'effort ou autre [consensus d'experts, niveau 4].

52- Chez les patients diabétiques, des programmes d'exercices structurés et supervisés par des entraîneurs qualifiés peuvent être suggérés, lorsque cela est possible, pour améliorer le contrôle de la glycémie et de la condition physique, et pour réduire les facteurs de risque CV [catégorie B, niveau 2].

53- Il est recommandé chez les patients diabétiques de type 2 ou à risque de DT2, présentant un surpoids ou une obésité, de mettre en place un programme multidisciplinaire de prise en charge du poids pour traiter la surcharge pondérale, prévenir la prise de poids et améliorer les facteurs de risque CV [catégorie A, niveau 1].

54- La perte de poids est recommandée pour améliorer le contrôle glycémique [catégorie A, niveau 1].

55- Il est suggéré chez les adultes atteints de DT2 qui ont un surpoids ou qui sont obèses, de tenir compte de l'effet des antihyperglycémiants sur le poids corporel [consensus d'experts, niveau 4].

56- Il est recommandé d'indiquer la chirurgie métabolique pour le traitement du DT2 chez les patients ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou compris entre 35.0–39.9 kg/m² qui n'arrivent pas à maintenir une perte de poids durable ou une amélioration des comorbidités incluant l'hyperglycémie avec les méthodes non chirurgicales [catégorie A, niveau 1].

- 57-** Il est recommandé d'envisager la chirurgie métabolique chez certains adultes atteints de DT2 ayant un IMC \geq 30-34,9 kg/m², en cas de déséquilibre glycémique persistant malgré des mesures hygiéno-diététiques adaptées et un traitement antihyperglycémiant optimisé avec échec de perte de poids [catégorie A, niveau 1].
- 58-** Il est recommandé de programmer des séances d'éducation thérapeutique pour le patient diabétique visant à accroître les pratiques et les comportements d'autogestion destinées à tous les patients diabétiques de type 2 dès le diagnostic du diabète et à les évaluer et répéter régulièrement [catégorie A, niveau 1].
- 59-** Il est recommandé que les séances d'éducation thérapeutique pour le patient diabétique soient réalisées en petits groupes homogènes ou individuellement [catégorie A, niveau 1].
- 60-** Il est suggéré qu'une formation sur l'autogestion du diabète soit offerte à tout patient diabétique apte à prendre en charge ses soins [catégorie B, niveau 2].
- 61-** Il est suggéré aux professionnels de la santé de faire participer activement le patient diabétique aux décisions thérapeutiques [catégorie B, niveau 2].
- 62-** Il est suggéré qu'une éducation à l'autogestion comportant des interventions éducatives soit entreprise chez tout patient diabétique, comprenant : la résolution de problèmes, l'établissement d'objectifs ainsi que l'auto-surveillance des paramètres de santé (tels que les glycémies capillaires, la PA) et des modifications apportées à l'alimentation, à l'activité physique et au nombre d'heures de sommeil [consensus d'experts, niveau 4].
- 63-** Il est suggéré d'adresser un patient diabétique de type 2 en psychiatrie pour une thérapie cognitivo-comportementale en cas de dépression, d'anxiété, de difficulté d'acceptation de la maladie ou de troubles du comportement alimentaire sévères [catégorie B, niveau 2].
- 64-** Il est suggéré d'instaurer des services de coaching des patients sur l'autogestion du diabète sous forme de coaching et/ou de suivi téléphonique, assurés par des pairs ou des éducateurs [catégorie B, niveau 2].
- 65-** Il est suggéré de dispenser une éducation ciblant la capacité de la famille des diabétiques de type 2 à gérer le stress ou les conflits liés au diabète [catégorie B, niveau 2].
- 66-** Il est recommandé que les technologies, telles que les applications en ligne, les systèmes de surveillance du glucose et les messages textuels brefs, soient utilisées pour faciliter l'autogestion et améliorer le contrôle glycémique [catégorie A, niveau 1].
- 67-** Il est recommandé d'adapter les activités éducatives au contexte socio-culturel des patients [catégorie A, niveau 1].
- 68-** Il est suggéré d'élaborer des supports éducatifs adaptés au niveau d'instruction du patient [catégorie C, niveau 3].
- 69-** Il est suggéré chez la plupart des diabétiques, de mesurer le taux d'HbA1c tous les trois mois pour confirmer l'atteinte ou le maintien des objectifs glycémiques [consensus d'experts, niveau 4]. En période de stabilité du traitement, lorsque des comportements sains sont adoptés et que les objectifs glycémiques sont atteints, un dosage de l'HbA1c devrait être réalisé au moins tous les six mois [consensus d'experts, niveau 4].

70- Chez le diabétique traité par insuline basale, il est suggéré de mesurer la glycémie capillaire à jeun pour ajuster la dose d'insuline afin d'atteindre les objectifs glycémiques à jeun [consensus d'experts, niveau 4].

71- Chez les diabétiques qui nécessitent plus d'une dose d'insuline par jour, il est suggéré de mesurer la glycémie capillaire au moins 3 fois par jour et au mieux, avant et 2 heures après les repas et au coucher [catégorie C, niveau 3].

72- Chez les patients traités par insuline, il est recommandé de mesurer la glycémie capillaire durant les périodes de jeûne, avant l'exercice physique et les collations, et si une hypoglycémie est suspectée et durant sa correction, jusqu'à la normoglycémie [catégorie B, niveau 2]

73- Chez les diabétiques de type 2 non traités par insuline, la fréquence de l'ASG est variable :

- Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint, la fréquence dépend du type d'antihyperglycémiant et du risque d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2],
- Si l'objectif d'HbA1c est atteint ou si le traitement antihyperglycémiant n'est pas associé à un risque d'hypoglycémie, la mesure quotidienne de la glycémie capillaire n'est pas recommandée sauf en cas de maladie ou de risque d'hyperglycémie (chirurgie, traitement stéroïdien) pouvant nécessiter des mesures plus fréquentes [consensus d'experts, niveau 4].

74- Il est recommandé d'informer tous les patients diabétiques traités par insuline ou insulinosécréteurs, ainsi que leurs proches du risque de survenue d'hypoglycémie, de ses facteurs favorisants, des symptômes et de leur enseigner comment la prévenir et la traiter [consensus d'experts, niveau 4].

75- Il est recommandé de vérifier à chaque visite si le patient diabétique a présenté des épisodes d'hypoglycémie, d'en évaluer la cause, la fréquence, l'horaire, les symptômes, la perception, la gravité et le traitement ainsi que les risques liés à la conduite d'un véhicule en situation d'hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

76- Chez les sujets diabétiques présentant un risque accru d'hypoglycémie ou une mauvaise perception des symptômes de l'hypoglycémie, les stratégies suivantes peuvent être déployées pour en réduire le risque :

- Il est suggéré d'éviter la prescription de traitement à risque accru d'hypoglycémie récidivante ou grave (cf. : traitement pharmacologique) [consensus d'experts, niveau 4]
- Il est suggéré d'instaurer une éducation thérapeutique personnalisée visant la réduction du risque d'hypoglycémie tout en maintenant l'équilibre glycémique requis pour chaque patient avec prise en charge globale et des suivis rapprochés [consensus d'experts, niveau 4].
- Il est suggéré de renforcer l'auto-surveillance de la glycémie, notamment pendant la nuit [consensus d'experts, niveau 4]
- Il est suggéré de fixer des objectifs glycémiques moins stricts pour une période pouvant atteindre trois mois [consensus d'experts, niveau 4]
- Il est suggéré d'assurer une prise en charge psychologique afin d'améliorer le vécu des hypoglycémies [catégorie C, niveau 3]

77- Il est recommandé de traiter une hypoglycémie légère ou modérée par l'ingestion de 10 à 15 g de glucose (30 à 50 ml de sérum glucosé à 30% ou deux à 3 morceaux de sucre ou leur équivalent) [catégorie B, niveau 2], à renouveler 15 mn après si la glycémie demeure inférieure à 3,9 mmol/l (0,7g/l) [consensus d'experts, niveau 4].

78- Il est recommandé de traiter une hypoglycémie sévère chez un patient diabétique conscient par l'ingestion de 20 g de glucides (60 ml de sérum glucosé à 30% ou quatre morceaux de sucre ou leur équivalent). 15 g de glucose additionnels doivent être ingérés 15 mn après si la glycémie demeure inférieure à 3,9 mmol/l (0,7 g/l) [consensus d'experts, niveau 4].

79- Il est recommandé devant une hypoglycémie sévère chez un patient diabétique inconscient d'administrer :

- Sans accès veineux : 1 mg de glucagon par voie sous-cutanée (S/C) ou intramusculaire (IM) lorsque ce traitement est disponible. Les proches d'un patient diabétique exposé à l'hypoglycémie sévère doivent apprendre à administrer le glucagon. L'injection de glucagon doit être évitée chez les patients ayant un DT2 traité par sulfonyles (sulfamides hypoglycémiantes). Il est suggéré de référer par la suite le patient au service des urgences [consensus d'experts, niveau 4].
- Avec accès veineux : 15 à 25 g de glucose (50 à 85 de sérum glucosé à 30%) en 1 à 3 minutes puis relais par perfusion de sérum glucosé à 10 % jusqu'à reprise de la conscience [consensus d'experts, niveau 4].

80- Il est suggéré, une fois la glycémie corrigée et le patient conscient, de prendre le repas ou la collation habituellement prévus à ce moment de la journée afin de prévenir la récurrence de l'hypoglycémie. Le patient doit prendre une collation supplémentaire (contenant 15 g de glucides et une source de protéines) si le prochain repas est dans plus d'une heure [consensus d'experts, niveau 4].

81- Il est recommandé après une hypoglycémie sévère, que le patient consulte son médecin traitant pour réajustement du traitement antidiabétique [consensus d'experts, niveau 4].

82- Chez l'adulte présentant une acidocétose diabétique (ACD) ou un syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (SHH), il est recommandé que le traitement repose sur les mesures de réanimation, l'insulinothérapie par voie IV et la réhydratation. Cette prise en charge doit aussi associer : la prévention de l'hypokaliémie et de l'œdème cérébral à la suite d'une réduction rapide de l'osmolarité sérique, la thromboprophylaxie, la recherche et le traitement des causes déclenchantes [consensus d'experts, niveau 4].

83- En présence de :

- ACD, il est suggéré que la réhydratation repose sur l'administration par voie IV d'une solution de chlorure de sodium à 9‰ enrichie en potassium à raison de 500 ml/H pendant quatre heures, puis de 250 ml/H pendant les quatre heures suivantes [catégorie B, niveau 2], la vitesse de perfusion initiale pouvant être plus rapide (soit de 1 à 2 L/H) en présence d'une déshydratation sévère ou de signes de choc [consensus d'experts, niveau 4].
- SHH, il est suggéré que la réhydratation et la correction des troubles électrolytiques constituent les principales mesures thérapeutiques. Elles doivent se baser sur la perfusion du sérum salé isotonique à 9‰ en première intention tout en tenant compte du terrain du patient [consensus d'experts, niveau 4].

84- Une adaptation de la perfusion (remplacement du sérum salé isotonique par du sérum glucosé à 5%) est recommandée une fois que la glycémie atteint 14,0 mmol/l (2,5 g/l), afin de prévenir l'hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

85- En présence d'ACD, il est recommandé d'administrer par voie IV une dose initiale d'insuline à courte durée d'action à la dose de 0,10 unité/kg/H à la pousse seringue électrique ou à défaut en bolus IV ou IM horaire jusqu'à disparition de la cétose [catégorie B, niveau 2].

86- Il est recommandé de rechercher l'ACD euglycémique chez les patients traités par les iSGLT-2 qui présentent des symptômes évocateurs même si leur glycémie n'est pas élevée [consensus d'experts, niveau 4].

87- Il est recommandé de vacciner systématiquement les patients diabétiques au même titre que la population générale, conformément aux recommandations tunisiennes [consensus d'experts, niveau 4].

88- Il est recommandé de vacciner les patients diabétiques contre la grippe chaque année afin d'abaisser le risque d'hospitalisation et de décès liés à cette maladie [consensus d'experts, niveau 4].

89- Il est suggéré que les patients diabétiques reçoivent une vaccination contre le pneumocoque au même titre que ceux atteints d'autres maladies chroniques.

- Pour les patients diabétiques âgés de 19 à 64 ans, il est suggéré d'administrer le VPP23 et de faire un rappel unique à partir de 65 ans.

- Pour les patients âgés de ≥ 65 ans ou immunodéprimés (par exemple IRC) il est suggéré d'effectuer une vaccination par le VPC13 suivie 8 semaines plus tard par une vaccination par le VPP23. Lorsque le VPP23 a déjà été administré, il faut attendre un an pour administrer le VPC13 [consensus d'experts, niveau 4].

90- Il est suggéré de vacciner les sujets diabétiques contre le SARS-CoV-2 conformément aux consensus adaptés à l'AMM en Tunisie [consensus d'experts, niveau 4].

91- Selon la réglementation tunisienne, il est recommandé de pratiquer chez tous les diabétiques conducteurs de véhicules une consultation médicale approfondie :

- Tous les 3 ans pour les diabétiques insulino-traités quel que soit le type de permis, et pour les diabétiques de type 2 ayant un permis du groupe 2
- Et tous les 5 ans pour les diabétiques de type 2 ayant un permis du groupe 1

L'examen médical doit inclure :

- un contrôle de l'équilibre glycémique (glycémie à jeun et HbA1c),
- Une recherche de la fréquence et de la gravité des épisodes d'hypoglycémie,
- Une vérification de la bonne connaissance des symptômes de l'hypoglycémie,
- Une recherche de la présence de rétinopathie, de neuropathie, de néphropathie, d'amputation et de MCV,

- Un examen ophtalmologique par un médecin spécialisé afin de déterminer si l'un ou l'autre de ces facteurs pourrait augmenter de façon significative le risque d'un

accident de la route [consensus d'experts, niveau 4].

L'avis de la commission spécialisée (ministère du transport) est exigé pour les permis du groupe 2 pour tout diabétique de type 2 insulino-nécessitant

Les conducteurs de véhicules commerciaux doivent aussi subir un examen médical au moment de leur demande du permis de conduire commercial

[consensus d'experts, niveau 4].

- L'aptitude à la conduite automobile des conducteurs professionnels est à la fois réglementaire et professionnelle (aptitude médicale au travail attestée par un médecin du travail). Les conducteurs professionnels regroupent tous les postes de travail comportant dans leur totalité ou en partie une activité de conduite de quelque véhicule que ce soit dans le cadre d'une activité de transport de marchandise, de voyageurs ou d'une activité nécessitant des déplacements professionnels. Cette aptitude médicale est prononcée à l'embauche, puis régulièrement révisée selon une périodicité distincte en fonction du type de véhicule conduit. Cette périodicité est au plus annuelle selon l'avis spécialisé du médecin de travail et la réglementation en vigueur.

92- Il est suggéré que les diabétiques conducteurs de véhicules traités par des insulinosécréteurs et/ou par l'insuline suivent les instructions suivantes :

- Tenir un carnet d'auto-surveillance de la glycémie à l'aide d'un glucomètre doté d'une mémoire ;
- Pour les conducteurs de véhicules du groupe 2, lors de leur première demande de permis de conduire commercial, ce carnet doit couvrir les 6 derniers mois. Les carnets d'auto-surveillance doivent pouvoir être vérifiés sur demande [consensus d'experts, niveau 4].
- Toujours avoir à portée de main leur matériel de surveillance de la glycémie et un aliment riche en glucides à absorption rapide [consensus d'experts, niveau 4].
- Envisager de mesurer leur glycémie immédiatement avant de prendre le volant et au moins toutes les 4 heures lors des longs trajets, ou porter un appareil de surveillance continue de la glycémie en temps réel [consensus d'experts, niveau 4].
- S'abstenir de conduire lorsque leur glycémie est inférieure à 4,0 mmol/l (0.7 g/l) [consensus d'experts, niveau 4] et attendre au moins 40 minutes après avoir traité avec succès leur hypoglycémie et obtenu une glycémie d'au moins 5,0 mmol/l (0.9 g/l) [consensus d'experts, niveau 4].
- S'abstenir de conduire immédiatement après un épisode d'hypoglycémie grave survenu pendant qu'ils conduisaient et aviser leur médecin traitant [consensus d'experts, niveau 4].

93- Il est suggéré chez les conducteurs diabétiques de véhicules des 2 groupes qui ne ressentent pas les symptômes de l'hypoglycémie ou qui ont fait une hypoglycémie grave au cours des 12 derniers mois de mesurer leur glycémie immédiatement avant de prendre le volant et au moins toutes les 2 heures par la suite, ou porter un appareil de surveillance continue de la glycémie en temps réel [consensus d'experts, niveau 4].

94- Il est recommandé pour tout médecin prenant en charge un patient diabétique de type 2 traité par un insulinosécréteur ou par l'insuline, de ne pas délivrer de certificat médical pour permis de conduire (conduite non professionnelle) dans les situations suivantes :

- Tout épisode d'hypoglycémie sévère survenu au volant au cours des 12 derniers mois [consensus d'experts, niveau 4] ;
- Plus d'un épisode d'hypoglycémie sévère sans perte de connaissance au cours des 6 derniers mois [consensus d'experts, niveau 4].
- Tout épisode d'hypoglycémie non ressentie
- Pour les conducteurs professionnels : la délivrance du certificat médical d'aptitude à la conduite est du ressort de la médecine du travail.

95- Chez tout patient diabétique de type 2, une approche globale visant à réduire le risque CV est recommandée. Elle comprend les mesures suivantes :

- Un objectif d'HbA1c $\leq 7,0\%$ à atteindre au plus tôt après la confirmation du diagnostic de diabète [catégorie C, niveau 3] ;
- Un objectif de PAS < 130 mm Hg [catégorie C, niveau 3] et une PAD < 80 mm Hg [catégorie B, niveau 1] ;
- L'initiation de traitement médicamenteux à visée de protection CV en fonction du niveau de risque CV [catégorie A, niveau 1] ;
- Une réduction de la surcharge pondérale avec maintien d'un poids adéquat [consensus d'experts, niveau 4] ;
- Une alimentation saine et équilibrée [consensus d'experts, niveau 4] ;
- Une activité physique régulière adaptée aux capacités fonctionnelles et CV du patient [consensus d'experts, niveau 4] ;
- L'arrêt du tabac [consensus d'experts, niveau 4]

96- Il est recommandé d'instaurer un traitement par statine afin de réduire le risque CV chez les patients diabétiques de type 2 dans les situations suivantes :

- En prévention secondaire en cas de pathologie CV ischémique avérée [catégorie A, niveau 1] ;
- En prévention primaire afin d'atteindre les valeurs cibles de LDL-c établies en fonction du niveau de risque CV évalué par le score GLOBORISK [consensus d'experts, niveau 4] (cf GPC INEAS : Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire).

97- Si les valeurs cibles de LDL-c ne sont pas atteintes malgré un traitement bien conduit par statines, à dose maximale tolérée, l'association d'un deuxième traitement hypolipémiant à base d'ézétimibe doit être envisagée dans le but de réduire le taux de LDL-c et le risque de survenue d'événements CV [catégorie B, niveau 1].

98- L'association statine-fibrate n'a pas démontré une réduction des maladies cardiovasculaires et n'est généralement pas recommandée [catégorie A, niveau 1].

99- Il est suggéré chez le diabétique type 2 ayant un taux de TG ≥ 5 g/l de rechercher les causes secondaires d'hypertriglycéridémie et d'instaurer un traitement par fibrates associé à des mesures hygiéno-diététiques afin de réduire le risque de pancréatite, d'optimiser le traitement antidiabétique et, si besoin, passer à une insulinothérapie [consensus d'experts, niveau 4].

100- Il est suggéré chez les diabétiques ayant une hypertriglycéridémie modérée (1,75-4,99 g/l) de conseiller des règles hygiéno-diététiques (réduction pondérale, réduction de la consommation des aliments à indice glycémique élevé, et arrêt de la consommation d'alcool) et d'optimiser l'équilibre du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

101- Chez les patients diabétiques de type 2, la prescription des IECA ou des ARAI est recommandée pour réduire le risque CV.

Les IECA sont recommandés : dans la prévention des événements CV majeurs, chez les sujets présentant une IC, chez tous les sujets avec Icc coronaire chronique, SCA avec dysfonction ventriculaire gauche.

Les ARAI devraient être administrés en cas d'intolérance aux IECA.

À noter : Chez les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'assurer une contraception efficace avant d'initier un traitement par un IECA, un ARAI ou une statine [consensus d'experts, niveau 4].

102- Chez les diabétiques de type 2 présentant une MCV avérée, il est recommandé d'initier un traitement antiagrégant plaquettaire par acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose (75 à 162 mg/j) en prévention secondaire [catégorie A, niveau 2].

103- Chez les diabétiques de type 2, la prescription d'AAS n'est pas recommandée de façon systématique en prévention CV primaire [catégorie A, niveau 1A]. L'AAS pourrait être utilisé en présence d'autres facteurs de risque CV [consensus d'experts, niveau 4].

104- La prescription de clopidogrel (75mg) en prévention secondaire pourrait être suggérée chez les patients présentant une intolérance à l'AAS [consensus d'experts, niveau 4].

105- Il est suggéré de demander un ECG de repos au moment du diagnostic, puis tous les 2 ans, chez les diabétiques présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- Âge > 40 ans ;
- Durée du diabète > 15 ans et âge > 30 ans ;
- Atteinte des organes cibles (microvasculaires, CV) ;
- Présence d'au moins un facteur de risque CV (tabagisme actif, HTA, antécédents familiaux de MCV prématurée chez un parent de premier degré [hommes < 55 ans ; femmes < 65 ans], néphropathie chronique, obésité [IMC > 30 kg/m²], dysfonction érectile) ;
- Planification d'une activité physique très intense ou prolongée, comme la course de compétition, la course de fond ou l'entraînement par intervalles à haute intensité [consensus d'experts, niveau 4]

106- Il faut rechercher la coronaropathie chez les personnes diabétiques en effectuant un test d'ischémie d'effort (échographie de stress, scintimyographie, épreuve d'effort) quand les facteurs suivants sont présents :

- Symptômes cardiaques typiques ou atypiques (p. ex., dyspnée inexpliquée, gêne thoracique) [catégorie C, niveau 3] ;
- Signes ou symptômes de maladies associées au diabète ;
- AOMI (indice cheville-bras anormal) ;
- Souffle carotidien ;
- AVC, AIT ;
- Dysfonction érectile ;
- Anomalies à l'ECG de repos (p. ex., ondes Q) ;
- Score calcique des artères coronaires, ou score d'Agatston, supérieur à 400 [consensus d'experts, niveau 4].

107- Chez les patients diabétiques de type 2, il est suggéré de faire un bilan lipidique comportant le CT, HDL-c, TG de façon systématique.

Ce bilan doit être prélevé à la suite d'un jeûne de 12 H.

Si le patient n'est pas sous traitement hypolipémiant, il est suggéré de faire un bilan lipidique tous les ans.

108- Il est suggéré de refaire le bilan lipidique 3 à 6 mois après l'initiation d'un traitement hypolipémiant afin de vérifier si les cibles lipidiques sont atteintes.

Si les objectifs sont atteints le contrôle biologique devient annuel [consensus d'experts, niveau 4].

109- Le dosage des transaminases et des enzymes musculaires est recommandé avant l'initiation du traitement par les statines.

Le contrôle régulier des enzymes musculaires sous statines n'est pas recommandé.

Le contrôle régulier des transaminases n'est pas recommandé chez les patients sous statines, il reste indiqué chez les patients traités par fibrates [catégorie C, niveau 2]

110- Chez les patients diabétiques de type 2 nécessitant un traitement hypolipémiant, il est recommandé de prescrire une statine [catégorie A, niveau 1].

La valeur cible de LDL-c est déterminée en fonction du niveau de risque CV du patient. Si l'objectif n'est pas atteint sous statines à dose maximale, associer de l'ézétimibe [catégorie B, niveau 1].

111- Les objectifs du traitement de l'HTA chez les sujets diabétiques sont une PAS < 130 mm Hg [catégorie C, niveau 3] et une PAD < 80 mm Hg [catégorie B, niveau 1]. Pour les sujets âgés > 65 ans, la PAS doit être entre 130 et 139 [catégorie C, niveau 1] (cf guide INEAS : la prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte).

112- Il est recommandé d'instaurer chez les diabétiques hypertendus les molécules suivantes : IECA [catégorie A, niveau 1], ARAII [catégorie A, niveau 1], inhibiteurs calciques dihydropyridiniques [catégorie A, niveau 1], diurétiques thiazidiques et thiazidiques-like [catégorie A, niveau 1].

113- IL est recommandé d'instaurer une bithérapie antihypertensive d'emblée chez le diabétique hypertendu, exception faite chez les sujets très âgés ou fragiles, avec RCV faible, HTA grade 1.

La bithérapie doit être initiée à faible dose puis la dose sera ajustée selon les objectifs thérapeutiques.

Il est recommandé d'associer aux bloqueurs du SRAA un inhibiteur calcique dihydropyridinique et/ou un diurétique thiazidique ou thiazidique-like [catégorie A, niveau 1].

114- Il est recommandé de mesurer chez tous les patients qui présentent un SCA, la glycémie et le taux d'HbA1c (si l'HbA1c n'a pas été faite dans les 3 mois précédant l'hospitalisation) [consensus d'experts, niveau 4] :

- Chez les sujets ayant des antécédents de diabète, afin d'optimiser le traitement et avoir un meilleur contrôle glycémique [consensus d'experts, niveau 4].

- Chez les sujets n'ayant pas d'antécédents de diabète, afin de dépister les anomalies de la tolérance glycémique [consensus d'experts, niveau 4].

- ◊ Si le taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % et/ou si la glycémie aléatoire est supérieure à 11,0 mmol/L, une surveillance de la glycémie capillaire doit être instaurée à l'hôpital [consensus d'experts, niveau 4].

- ◊ Si le taux d'HbA1c se situe entre 5,7 % et 6,4 %, une nouvelle épreuve de dépistage du diabète doit être réalisée après la sortie de l'hôpital, conformément aux recommandations relatives au dépistage du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

115- Il est recommandé chez tout patient hospitalisé pour un SCA d'éviter aussi bien l'hyperglycémie que l'hypoglycémie

- Pour les patients avec une glycémie aléatoire supérieure à 11,0 mmol/l le traitement vise à obtenir une glycémie entre 7,0 et 10,0 mmol/l, suivi de stratégies visant l'atteinte de valeurs cibles recommandées à long terme [catégorie C, niveau 2].

- Une insulinothérapie peut s'avérer nécessaire pour atteindre ces valeurs cibles tout en réduisant le risque d'hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

116- Il est recommandé chez tous les diabétiques présentant un SCA de prescrire les mêmes traitements que ceux recommandés chez les non diabétiques, car ils procurent des bénéfices équivalents [consensus d'experts, niveau 4].

117- Chez les patients diabétiques, les traitements de l'IC sont identiques à ceux qui figurent dans le guide tunisien de pratique clinique de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique chez l'adulte mis à jour version juin 2022 [consensus d'experts, niveau 4].

118- Il est suggéré de maintenir la metformine chez les patients atteints de DT2 et d'IC en dehors des autres contre-indications [catégorie C, niveau 3].

Il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine en cas d'altération aiguë de la fonction rénale et ne reprendre le traitement qu'après amélioration de celle-ci [consensus d'experts, niveau 4].

119- Les bêta-bloquants sont recommandés, en l'absence de contre-indications, pour le traitement de l'IC à fraction d'éjection réduite, car ils ont des bénéfices semblables chez les diabétiques et les non diabétiques [catégorie B, niveau 2].

120- Chez les adultes atteints de DT2 et d'une MCV avérée et dont le DFGe est supérieur à 60 ml/min/1,73 m², un iSGLT-2 peut être associé afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC [catégorie B, niveau 2 pour l'empagliflozine et dapagliflozine].

121/ Chez les adultes diabétiques qui présentent une IC et dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m², et/ou qui sont sous un inhibiteur du SRAA :

- Les doses initiales des IECA ou des ARA II doivent être réduites de moitié [consensus d'experts, niveau 4].
- Le dosage de l'ionogramme sanguin et de la créatinine sérique, la mesure de la PA et du poids, la recherche des signes et symptômes d'IC doivent être réalisés dans les sept à dix jours suivant l'instauration ou l'ajustement du traitement par l'un de ces deux agents thérapeutiques
- Les doses initiales de ces médicaments doivent être augmentées plus progressivement (avec une surveillance de la PA, de la kaliémie et de la créatinine sérique) [consensus d'experts, niveau 4].

122- Pour prévenir l'apparition de la maladie rénale diabétique (MRD) et en retarder l'évolution, il est recommandé de traiter les patients diabétiques de façon à optimiser le contrôle de la glycémie et de la PA [catégorie A, niveau 1].

123- Chez le sujet diabétique de type 2, le dépistage de la MRD est recommandé par la détermination du rapport albuminurie/créatininurie (RAC) à partir d'un échantillon d'urine ou par le dosage de la micro-albuminurie sur les urines des 24 H et par estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) par la formule CKD-EPI. Le dépistage doit être effectué dès le diagnostic du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

124- Il est recommandé de porter le diagnostic de MRD chez les patients qui présentent un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² et/ou un RAC d'au moins 30 mg/g (ou 3 mg/mmol) mesuré à partir d'un échantillon d'urine, sur au moins deux échantillons à 3 mois d'intervalle ou un dosage de l'albuminurie \geq 30 mg/24 H qui persiste sur une période de trois mois [catégorie A, niveau 1].

125- Il est recommandé d'adopter une approche globale chez tous les patients diabétiques avec MRD, pour réduire le risque CV [catégorie A, niveau 1].

126- Il est recommandé de traiter les adultes présentant un DT2 et une MRD et qui présentent une HTA ou une albuminurie par un IECA ou un ARAII pour freiner l'évolution de la néphropathie chronique [catégorie A, niveau 1].

127- Il est recommandé de mesurer les taux sériques de créatinine et de potassium chez les patients diabétiques traités avec un IECA ou un ARAII, au départ et une ou deux semaines après le début du traitement ou après modification de la posologie. Les taux sériques de créatinine et de potassium doivent aussi être mesurés en présence d'une maladie aiguë chez un patient diabétique traité par un IECA ou un ARAII [catégorie A, niveau 1].

128- Il est suggéré de fournir aux adultes diabétiques avec MRD une liste des médicaments qui doivent être suspendus en cas de survenue de maladie aiguë (Annexe 8) [consensus d'experts, niveau 4].

129- Il n'est pas recommandé d'associer un IECA avec un ARAII ou un inhibiteur direct de la rénine dans la prise en charge du diabète associé à une MRD [catégorie A, niveau 1].

130- Il est recommandé d'adresser les patients diabétiques à un spécialiste néphrologue dans les situations suivantes [catégorie A, niveau 1] :

- Insuffisance rénale aiguë ou diminution rapide du DFG (plus de 30 % par rapport au DFG de base).
- RAC supérieur à 30 mg/mmol (ou 300 mg/g ou 300 mg/24 H).
- DFG < 30 ml/min.
- Incapacité de poursuivre le traitement néphroprotecteur en raison d'effets indésirables tels qu'une hyperkaliémie ou une augmentation de plus de 30 % du taux de créatinine sérique (par rapport au chiffre de base) pendant les trois mois suivant le début du traitement par un IECA ou ARAII.
- Persistance d'une HTA non contrôlée (chiffres de PA cibles non atteints).
- Déclin rapide du DFG (plus de 5 ml/min/1.73 m²/an).

131- Un iSGLT-2 est recommandé dans le traitement du sujet atteint de DT2 avec MCV et dont le DFG est supérieur à 60 ml/min/1,73 m² [catégorie A, niveau 1].

132- Il est recommandé d'adresser les diabétiques de type 2 en ophtalmologie pour dépistage et évaluation de la rétinopathie diabétique (RD) au moment du diagnostic du diabète [catégorie A, niveau 1].

133- Il est suggéré de déterminer l'intervalle entre les évaluations subséquentes en fonction de la gravité de la rétinopathie [consensus d'experts, niveau 4].

- 134-** Il est recommandé d'éviter toute variabilité glycémique intra-journalière (avoir un TIR dans l'intervalle des objectifs et un coefficient de variabilité dans les objectifs) et d'éviter d'obtenir trop rapidement un équilibre glycémique strict notamment en cas de passage à l'insuline et chez les diabétiques qui ont eu des chiffres glycémiques élevés pendant une longue période. Une surveillance régulière ophtalmologique durant cette période de contrôle intensif glycémique pour assurer des résultats visuels optimaux est également recommandée [consensus d'experts, niveau 4].
- 135-** Il est recommandé de réaliser le dépistage de la rétinopathie diabétique par un examen du fond d'œil, et une rétino-graphie couleur non mydriatique pour documentation, suivi et même télé-médecine s'il est connecté à internet avec lecture par un ophtalmologiste des rétino-photos [consensus d'experts, niveau 4].
- 136-** Il est suggéré au médecin ophtalmologiste de communiquer à toute l'équipe soignante prenant en charge le diabétique, les résultats des examens oculaires ainsi que le plan et les délais du suivi afin d'assurer des soins optimaux pour ces patients [consensus d'experts, niveau 4].
- 137-** Pour prévenir l'apparition et retarder l'évolution de la rétinopathie diabétique, il est recommandé d'optimiser le contrôle de la glycémie, de la PA et de l'hypercholestérolémie [catégorie A, niveau 1].
- 138-** Il est suggéré qu'une rétinopathie diabétique menaçante soit prise en charge par un ophtalmologiste spécialiste de la rétine [consensus d'experts, niveau 4].
- 139-** Il est recommandé de prescrire un traitement pharmacologique par des injections intravitréennes, un traitement au laser ou une vitrectomie pour la prise en charge de la rétinopathie diabétique [catégorie A, niveau 1].
- 140-** Il est suggéré au médecin traitant d'orienter au plus tôt les patients ayant une plainte oculaire visuelle vers le spécialiste afin de prévenir le risque de cécité [consensus d'experts, niveau 4].
- 141-** Il est suggéré de dépister la neuropathie périphérique au moment du diagnostic du diabète puis une fois par année [consensus d'experts, niveau 4].
- 142-** Il est recommandé de dépister la neuropathie périphérique en évaluant la perte de sensibilité au moyen du monofilament de 10 g ou la perte de sensibilité vibratoire du gros orteil au diapason [catégorie A, niveau 1].
- 143-** Il n'est pas recommandé de réaliser des explorations neurophysiologiques (EMG) pour confirmer la polyneuropathie des membres inférieurs chez les patients diabétiques de type 2 en présence de manifestations cliniques typiques. Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathie périphérique symptomatique [catégorie B, niveau 2].
- 144-** Il est recommandé chez les diabétiques de type 2, de contrôler la glycémie de manière rigoureuse pour prévenir l'apparition et la progression de la neuropathie [catégorie B, niveau 2].

145- Il est recommandé en plus d'une équilibration du diabète, de prescrire les médicaments suivants, seuls ou en association, devant une neuropathie périphérique douloureuse

- Anticonvulsivants (prégabaline [catégorie A, niveau 1], gabapentine† [catégorie B, niveau 2], valproate [catégorie B, niveau 2].
- Antidépresseurs (amitriptyline†, duloxétine, anafranil, venlafaxine†) [catégorie B, niveau 2].
- Nitrate topique en vaporisateur† [catégorie B, niveau 2].
- Chez les personnes qui ne répondent pas aux agents cités ci-dessus, des analgésiques opioïdes (tramadol, tapentadol à libération prolongée, oxycodone à libération prolongée) peuvent être utilisés [catégorie B, niveau 2].
- Les prescripteurs doivent faire preuve de prudence en raison des risques d'intolérance, d'abus, de dépendance et d'addiction.
- En cas de résistance au traitement, il est suggéré de référer le patient à un spécialiste neurologue.

146- Il est recommandé de rechercher les symptômes et les signes cliniques d'une neuropathie diabétique autonome chez les diabétiques de type 2 au moment du diagnostic du diabète et de façon annuelle ou en présence d'autres complications microvasculaires, particulièrement une maladie rénale ou une neuropathie périphérique [consensus d'experts, niveau 4].

147- Il est suggéré de réaliser un examen des pieds en vue de dépister et de stratifier le grade podologique des diabétiques de type 2 au moins une fois par an [consensus d'experts, niveau 4].

Pour les grades 0 et 1 : Il convient d'examiner les pieds, évaluer la marche et le chaussage, ainsi qu'une éducation à l'hygiène et à l'auto-examen des pieds et des ongles.

Pour le grade 2 : Des soins de pédicurie réguliers avec correction des anomalies biomécaniques.

Pour le grade 3 : L'appareillage est systématique.

148- Lorsque le risque d'ulcère du pied est élevé, il est suggéré d'éduquer le patient à la prévention des traumatismes du pied et lui recommander des chaussures thérapeutiques sur mesure [consensus d'experts, niveau 4].

En cas de complications, il est suggéré d'adresser le patient sans tarder à un professionnel de la santé qui a la formation podologique nécessaire [catégorie C, niveau 3].

149- Il est suggéré de prendre en charge les diabétiques de type 2 ayant un ulcère du pied ou présentant des signes d'infection, même en l'absence de douleur, rapidement par une équipe multidisciplinaire possédant une expertise dans le traitement des ulcères du pied, lorsque cela est possible, afin de prévenir la survenue d'autres ulcères du pied et l'amputation [catégorie C, niveau 3].

150- Il est suggéré de dépister régulièrement chez tout homme adulte diabétique, une dysfonction érectile (DE) et de surveiller l'évolution de sa fonction sexuelle [consensus d'experts, niveau 4].

151- Il est recommandé de prescrire un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) en première intention chez les hommes diabétiques qui présentent une DE, qu'il s'agisse d'un traitement à prendre avant l'acte sexuel [catégorie A, niveau 1] ou selon un schéma posologique quotidien [catégorie B, niveau 2].

152- Il est recommandé de demander un avis cardiologique avant de prescrire un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) afin de dépister une éventuelle affection cardiovasculaire jusque-là silencieuse [consensus d'experts, niveau 4].

153- Il est recommandé de rechercher un hypogonadisme de façon systématique chez tout patient présentant une DE associée à une baisse de la libido par un dosage du taux sanguin de testostérone, prélevée avant 11 H du matin et d'éliminer une cause médicamenteuse [consensus d'experts, niveau 4].

154- Il est suggéré, chez les hommes diabétiques présentant une DE qui ne répond pas au traitement à base d'inhibiteur de la PDE-5 ou chez qui les inhibiteurs de la PDE-5 sont contre-indiqués, d'évaluer le risque cardio-vasculaire et de demander l'avis d'un sexologue [consensus d'experts, niveau 4].

155- Il est suggéré de demander l'avis d'un spécialiste en procréation médicale assistée (PMA) chez les hommes diabétiques présentant une DE et qui veulent demeurer féconds [consensus d'experts, niveau 4].

156- Il est recommandé de dépister l'hépatopathie stéatosique et d'évaluer la fibrose hépatique chez les patients diabétiques type 2 [catégorie A, niveau 2].

157- Il est recommandé d'orienter vers une consultation de médecine de travail, tout travailleur diabétique en activité posant un problème d'aptitude médicale (à l'embauche, périodiquement durant sa période active et vers l'âge de la retraite) [consensus d'experts, niveau 4].

Méthodologie

Dans le cadre d'une meilleure qualité de soins et de sécurité des patients, l'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) élabore avec la collaboration de sociétés savantes, des guides de pratique clinique (GPC).

L'élaboration et la mise à jour des recommandations pour la pratique clinique nécessite une démarche méthodologique rigoureuse afin d'aboutir à des recommandations valides et fiables. Le processus d'élaboration est consommateur de temps et exige des ressources importantes. De ce fait pour réduire le double travail et améliorer l'efficacité et l'efficacités, nous avons opté pour un processus d'adaptation des recommandations selon un outil spécifique (ADAPTE)⁽¹⁾ tout en préservant toujours le principe de la « médecine fondée sur des preuves » et des méthodes fiables pour assurer la qualité et la validité de la recommandation produite issue de l'adaptation.

L'adaptation consiste en la modification d'une ou plusieurs recommandations déjà existantes dans le guide initial et leur ajustement au contexte local.

L'outil ADAPTE se compose de trois phases principales :

- ✓ La mise en place
- ✓ L'adaptation.
- ✓ La finalisation.

Le processus est basé sur une approche participative impliquant les différents professionnels concernés par le diabète de type 2 (DT2) pour assurer l'acceptabilité et l'appropriation du GPC.

1.1 La mise en place

1.1.1 La définition du sujet à traiter et préparation du premier draft de la question PIPOH :

L'INEAS a évalué la demande de la Société Tunisienne d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques (STEDIAM) pour le développement d'un GPC sur la prise en charge du DT2. La recherche bibliographique préliminaire de GPC a été effectuée par un spécialiste de l'information de l'INEAS en se basant sur une stratégie de recherche explicite basée sur la question PIPOH (Population, Intervention, Professionnels, Outcomes, Horizons de soins) déjà prédéfinie, la thématique de recherche a été préalablement définie par le groupe de travail (Annexe 1).

1.1.2 La formation du groupe de travail :

Les professionnels de la santé concernés par le GPC ont été identifiés. Toutes les sociétés savantes impliquées ont été contactées pour former le panel d'experts représentant le groupe de travail. Trois experts cliniciens ont été désignés par vote en tant que président, secrétaire général et secrétaire général adjoint du groupe de travail. Le panel d'experts, représentant le groupe de travail, est composé de médecins de différentes spécialités : endocrinologie diabétologie et métabolisme, médecine interne, nutrition et maladies nutritionnelles, néphrologie dialyse et transplantation rénale, cardiologie, gériatrie, médecine générale, ophtalmologie, pharmacologie, pharmacie.

L'équipe de l'INEAS est composée de quatre méthodologistes et un documentaliste. Les ressources nécessaires ont été définies en collaboration avec le président du groupe de travail avant d'initier le processus d'adaptation.

1.1.3 La validation de la question PIPOH

Une première réunion avec le groupe de travail a été tenue afin d'exposer le but du projet, la méthodologie à suivre et la validation de la question PIPOH. Suite à une recherche bibliographique préliminaire, l'équipe de l'INEAS a demandé à affiner la portée du projet et limiter le scope et le champ d'intervention de la question à traiter.

1.1.4 La recherche bibliographique

Une recherche systématique de guides de pratique clinique a été effectuée par un spécialiste de l'information de l'INEAS dans Guidelines International Network (GIN) et dans des sites d'agences gouvernementales : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Haute Autorité de Santé (HAS), d'autres sources d'information ont été consultées selon des mots clés et des Meshterms ainsi que des bases de données telles que PubMed, Medline et Tripdatabase. La recherche bibliographique auprès des sociétés savantes nationales ou internationales a été étendue. La période de recherche couverte était de 5 ans (2016 - 2021). Seuls les guides en langues Française et Anglaise ont été retenus. Une mise à jour de la recherche bibliographique a été effectuée couvrant la période 2021/Mai 2023.

D'autres sources nationales ont été consultées pour la collecte des données épidémiologiques (l'Institut National de Santé Publique (INSP), le nombre des assurés de la CNAM, les dépenses allouées pour la prise en charge de cette pathologie (base de données de la CNAM) et l'étude du contexte (Science Direct et la revue « La Tunisie Médicale »). Un diagramme de flux a été établi (Prisma flow diagram) (Annexe 2). Une première sélection a été effectuée selon le titre, le résumé et la pertinence du guide. Toutes les nouvelles références incluses dans le GPC pour renforcer les recommandations telles que les méta-analyses, les études de cohortes, les études observationnelles ont été évaluées par l'outil Fichas Lectura Critica FLC3.0. Un échancier avec un plan d'organisation du travail a été défini ainsi que le rôle de chacun des membres du groupe.

1.1.5 La déclaration des liens d'intérêts

L'INEAS exige que toute personne impliquée dans le travail de développement des GPC déclare tous ses liens d'intérêts directs ou indirects, tant qu'il collabore avec l'instance. Les membres du panel d'experts sollicités pour participer au groupe de travail et de lecture ainsi que les membres de l'INEAS ont communiqué leurs déclarations de liens d'intérêts. Les intérêts déclarés par le panel d'experts ont été analysés et traités par une commission spécialisée. L'INEAS a veillé à protéger le contenu de ce guide de tout conflit d'intérêts.

1.2 Le processus d'adaptation

1.2.1 La recherche, la présélection et l'évaluation des GPCs sur la prise en charge du diabète de type 2 :

Quatre guides ont été présélectionnés suite à la recherche bibliographique effectuée. Ces guides ont été soumis à une évaluation plus approfondie selon la pertinence du sujet, la langue, la date de publication et l'existence d'une méthodologie d'élaboration. Le groupe de travail a retenu 3 GPC : Guide Canadien 2018, NICE 2018 et ADA 2021. La qualité de ces guides présélectionnés a été évaluée par les méthodologistes de l'INEAS avec l'outil AGREE II. Les résultats de l'évaluation ont été enregistrés dans un tableau Excel et un graphique a été élaboré (Annexe 3).

- On a considéré le guide canadien dans sa version de 2018 avec ses différentes mises à jour comme référence principale pour la rédaction de notre guide parce qu'il est plus pratique à utiliser, mieux adapté à notre contexte tunisien répondant au mieux à la question PIPOH.
- Les autres GPC évalués (NICE, SIGN, ADA) présentent des contraintes d'adaptation telles que :
 - la demande de frais pour l'adaptation par certaines institutions,
 - la présence de données de pharmaco-économie difficiles à extrapoler au contexte tunisien,
 - l'insuffisance du contenu n'abordant que le traitement pharmacologique pour certains,
 - cependant le groupe de travail a eu recours à des chapitres du document ADA (versions 2022 et 2023 après évaluation par l'outil AGREE II) pour appuyer la rédaction de notre guide.

Une autorisation officielle d'adaptation du guide de pratique clinique a été demandée auprès de Diabetes Canada et a été octroyée.

1.2.2 La définition du contenu et des questions cliniques à inclure dans le guide :

Le chef de projet a préparé un draft pour définir le contenu et les questions cliniques possibles à inclure en collaboration avec le président, le secrétaire général et le secrétaire général adjoint. Les membres du groupe de travail ont sélectionné les questions cliniques les plus pertinentes à inclure dans le GPC. Les questions cliniques retenues ont été réparties en 5 chapitres. Des sous-groupes pluridisciplinaires ont été constitués pour traiter les chapitres correspondants.

1.2.3 L'analyse de la cohérence, de l'acceptabilité et de l'applicabilité des recommandations :

Des réunions présentiels et en ligne ont été tenues entre le groupe de travail et l'équipe de l'INEAS pour discuter chaque question clinique validée. L'équipe de l'INEAS a analysé la cohérence, l'acceptabilité et l'applicabilité de chaque recommandation à l'aide des outils 14 et 15 de l'ADAPTE. Selon cette analyse les recommandations retenues et évaluées ont été réparties :

- ✓ à adopter
- ✓ à adapter
- ✓ à élaborer DE NOVO

Une recherche bibliographique supplémentaire a été effectuée pour les recommandations à adapter.

1.2.4 La rédaction du guide :

La rédaction du contenu du guide a été réalisée par le groupe de travail en collaboration avec l'équipe de l'INEAS, et ce après s'être réparti en 5 sous-groupes :

Groupe I : Dépistage et prévention du diabète de type 2 chez l'adulte

Groupe II : Définition, diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique

Groupe III : Traitements pharmacologiques

Groupe IV : Prescriptions hygiéno-diététiques et autres mesures thérapeutiques

Groupe V : Suivi et complications

Plusieurs réunions ont été organisées pour chaque sous-groupe afin de rédiger le premier draft soumis ultérieurement au groupe de lecture.

Gradation de la recommandation		Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
Forte Preuve scientifique établie	A	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance ; • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision fondée sur des études bien menées
Modérée Présomption scientifique	B	Niveau 2
		<ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance ; • Études de cohortes
		<ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives non randomisées bien menées ;
Faible Faible niveau de preuve scientifique	C	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins
	D	Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants ; • Études rétrospectives ; • Séries de cas ; • Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). • Consensus d'experts

Les niveaux d'évidence et classes des recommandations

L'appréciation de la force des recommandations repose donc sur :

- ➡ Le niveau de preuve scientifique ;
- ➡ L'avis des experts.

La terminologie utilisée dépend de la force de la recommandation :

Force de la recommandation	Terminologie utilisée
Forte	Il est recommandé de ...
	Il n'est pas recommandé de ...
Faible	Il est suggéré de ...
	Il n'est pas suggéré de ...

Terminologie des recommandations

1.3 La revue externe et la finalisation

1.3.1 La revue externe :

L'équipe de l'INEAS a sollicité les différentes sociétés savantes intéressées par la thématique pour désigner des experts formant ainsi le groupe de lecture. D'autres parties prenantes telles que : le ministère de la Santé à travers ses différentes directions, la caisse nationale d'assurance maladie, les collèges scientifiques et les associations de patients ont été représentées au sein de ce groupe de lecture.

Le document a été transmis au préalable à tous les membres de ce groupe et les résultats ont été collectés et présentés dans le cadre d'un séminaire pour la discussion et la validation. La version finale du guide a été validée par le collègue d'expert de l'INEAS.

1.3.2 Le plan de suivi et de mise à jour :

L'INEAS a prévu une mise à jour du guide en fonction des données publiées dans la littérature ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

1.3.3 L'implémentation :

L'INEAS prévoit de diffuser ce guide au niveau du ministère de la Santé et des facultés de médecine et de pharmacie et d'établir des liens de collaboration avec les différents partenaires des services. Il est également prévu d'héberger le guide sur le site de l'INEAS : www.ineas.tn .

L'INEAS veillera à l'implémentation du guide lors des différents congrès ou manifestations scientifiques portant sur le DT2, organisés à l'intention des professionnels de la santé, afin de favoriser sa diffusion.

1.3.4 Le financement du guide :

Le présent guide de pratique clinique a été financé totalement par l'INEAS (Fonds publics).

La STEDIAM a financé la réunion de lancement ainsi que celle de validation. Ce financement n'a pas influencé le contenu scientifique de ce guide.

Introduction / Epidémiologie

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux. Plus de 95 % des sujets diabétiques ont le DT2.

Le diabète représente un problème majeur de santé publique et un facteur de risque cardiovasculaire (RCV) modifiable.

La Fédération internationale du diabète (FID) a identifié le diabète comme l'une des plus grandes urgences sanitaires mondiales du 21^{ème} siècle ⁽²⁾. Chaque année, de plus en plus de personnes dans le monde sont diagnostiquées avec cette maladie chronique grave avec potentiellement des complications dévastatrices qui touchent toutes les tranches d'âge.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'à l'échelle mondiale, l'hyperglycémie est le troisième facteur de risque de mortalité prématurée, après l'hypertension artérielle et le tabagisme ⁽³⁾.

Le diabète est une cause importante de cécité, d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde (IDM), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'amputation des membres inférieurs. Il est à l'origine d'environ 20 % des décès imputables à des maladies cardiovasculaires ⁽⁴⁾.

L'hyperglycémie chronique peut rester non diagnostiquée pendant plusieurs années, jusqu'à ce que des complications soient constatées.

Le diabète et ses complications grèvent considérablement la situation économique du patient et de la société du fait des coûts médicaux directs, de l'absentéisme et des pertes d'emploi et de salaire. Le coût du diabète est estimé à 11,5% des dépenses mondiales en santé ⁽⁵⁾.

L'intensification précoce du traitement peut diminuer la morbidité et la mortalité du diabète en réduisant le risque de complications chroniques ⁽⁶⁾. Cependant, la majorité des patients ne sont pas aux objectifs glycémiqes, et par conséquent développeront des complications secondaires à un contrôle glycémique sous-optimal ⁽⁶⁾.

La prévalence et l'incidence du diabète n'ont pas cessé d'augmenter durant les 20 dernières années, faisant de cette maladie chronique, une véritable épidémie du 21^e siècle ⁽⁷⁾. La prévalence varie selon l'âge, le sexe, le niveau socio-économique et la zone géographique ⁽⁸⁾.

Selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète (IDF Diabetes Atlas) publiées en 2021, 537 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans seraient atteints de diabète dans le monde soit une prévalence de 10,5%. Ce chiffre va grimper à 643 millions d'adultes (11,3 %) en 2030 et à 783 millions d'adultes (12,2%) en 2045.

Selon la même source, la prévalence du diabète dans la tranche d'âge de 20-79 ans est estimée à 11,1% dans les pays à revenu élevé, 10,8% dans les pays à revenu intermédiaire et à 5,5% dans les pays à faible revenu. La prévalence a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. Trois personnes sur quatre atteintes de diabète vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

La prévalence du diabète est plus élevée en zones urbaines (12,1%) qu'en milieu rural (8,3%). Cette prévalence varie aussi selon les régions et est estimée à 16,2% dans les pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord

(région MENA : Middle East –North Africa), 9,2% en Europe et 4,5% dans les pays africains ⁽⁵⁾.

Dans la région MENA, selon l'IDF un adulte sur six, soit 73 millions sont diabétiques, et ce nombre devrait atteindre 95 millions d'ici 2030 et 136 millions d'ici 2045 ⁽⁴⁾.

En Tunisie, le diabète est responsable d'une morbi-mortalité importante, ainsi que de dépenses de santé considérables ⁽⁴⁾.

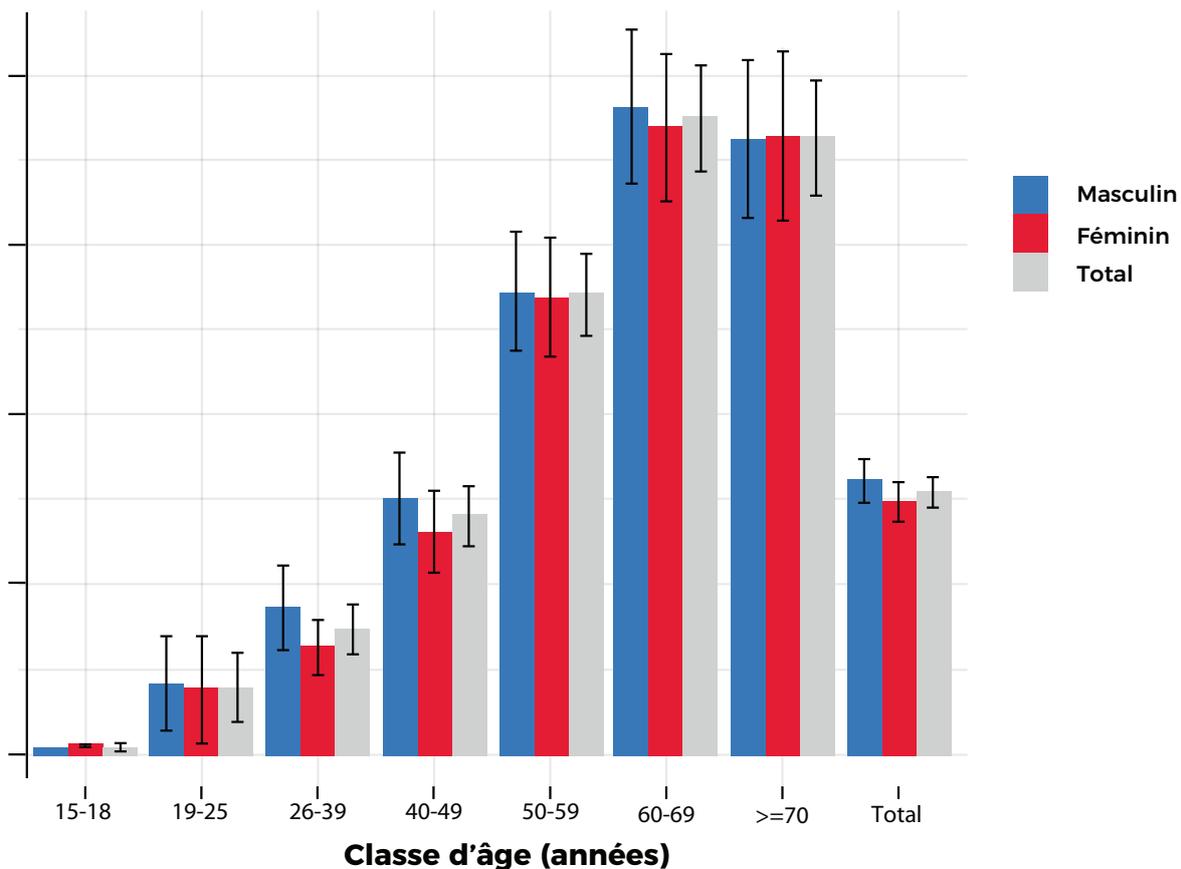


Figure 1 : Diabète de type 2 selon le sexe et l'âge en Tunisie ⁽⁹⁾

La prévalence du diabète de type 2 était de 3,8 % en 1976 ⁽¹⁰⁾. Une enquête nationale réalisée en Tunisie en 1996 a estimé la prévalence à 9,9% puis à 15,1% en 2005 ^(4,11,12). Une étude de projection prévoyait par ailleurs, que la prévalence risquerait d'atteindre 26,6% en 2027 ⁽¹³⁾. Le plus préoccupant dans le DT2 est que la prévalence rapportée est souvent sous-estimée du fait du caractère asymptomatique de la maladie faisant que plus de la moitié des patients peuvent méconnaître leur diabète ⁽¹²⁾. Selon le rapport final de l'enquête Tunisian Health Examination Survey-2016 (THES), 15,5% des personnes âgées de 15 ans et plus étaient diabétiques. La prévalence augmentait significativement avec l'âge et était plus élevée chez les hommes (16,1%) que chez les femmes (14,8%). La prévalence passait de 8,6% chez les hommes et de 6,3% chez les femmes dans la tranche d'âge 26-39 ans à 27,2% chez les hommes et à 26,9% chez les femmes dans la tranche d'âge de 50-59 ans pour atteindre 36,2% et 36,4% respectivement chez les hommes et les femmes âgés de 70 ans

et plus (figure 1). La prévalence du diabète était significativement plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural. Elle était plus importante chez les hommes appartenant aux ménages les plus aisés (18,3%) par rapport à ceux ayant le niveau le plus défavorisé (15,8%). D'autre part, la prévalence du diabète était inversement liée au niveau d'instruction de la personne enquêtée ⁽⁹⁾.

Dans l'étude ATERA-Survey ⁽¹⁴⁾ avec 10 576 participants (44% hommes et 56% femmes) âgés de 25 à 75 ans, la prévalence globale du DT2 est de 23,0% [95% IC : 22,2%–23,8%]. 16,6% des participants étaient connus diabétiques et 6,4% ont été nouvellement diagnostiqués. La prévalence chez les hommes était de 23,8% [95% IC : (22,9–24,6)] et 22,30% [95% IC : (21,5–23,0)] chez les femmes. En milieu urbain elle était de 24,5% et alors qu'en milieu rural elle était de 18,7%.

En Tunisie, l'étude THES a montré que seulement 27,4% des diabétiques avaient un bon contrôle du diabète ^(9,15).

La prise de conscience de la gravité de l'épidémie du diabète de type 2 et de ses complications en Tunisie et le souci d'harmoniser la prise en charge des patients, à travers le territoire national, ont incité à l'élaboration de ce guide, visant à réduire l'incidence et à améliorer la qualité de prise en charge. Ce guide fournit des recommandations, basées sur des preuves actuelles et adaptées au contexte Tunisien, pour réduire l'incidence du DT2 et pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 afin de réduire le fardeau des complications de cette pathologie.

Ce document ne traitera pas le diabète chez le sujet âgé, ni le diabète et ramadan.

Le diabète chez la femme enceinte a été traité dans un document antérieur.

I. Dépistage et prévention primaire du diabète de type 2 chez l'adulte

1. Dépistage

Recommandation

Le dosage de la glycémie à jeun (GAJ) et/ou de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c) est suggéré pour le dépistage du DT2 [consensus d'experts, niveau 4]. Le groupe d'experts tunisiens propose de :

- Réaliser le dépistage du DT2 à partir de l'âge de 40 ans au moins tous les 3 ans en dehors de tout facteur de risque (FDR) de diabète
- Réaliser un dépistage plus précoce et/ou plus rapproché (annuel) en présence d'un ou plusieurs FDR de développement d'un DT2

Recommandation

Il est suggéré de réaliser une glycémie capillaire casuelle pour le dépistage du DT2 dans le cadre d'un dépistage de masse. Une valeur au seuil de 2 g/L en dehors des signes cardinaux du diabète nécessite une confirmation diagnostique (cf diagnostic) [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire

1.1 Intérêt du dépistage

Le dépistage des sujets apparemment en bonne santé pourrait permettre de détecter et de traiter précocement le DT2 et pourrait prévenir ou retarder le développement des complications qui y sont liées.

Dans l'étude ADDITION-Cambridge, une réduction importante du risque de maladies cardiovasculaires (MCV) était observée en présence d'un dépistage et d'un traitement précoce du diabète. Cependant, le dépistage n'était pas associé à une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues sur 10 ans. Ceci était expliqué par le faible taux de diabète dans cette population ⁽¹⁶⁾.

En 2015, le United States Preventive Services Task Force (USPSTF) a recommandé le dépistage ciblé des troubles de la tolérance glucidique chez les adultes âgés de 40 à 70 ans présentant un surpoids ou une obésité ⁽¹⁷⁾.

Toutefois cette recommandation n'a permis le dépistage que d'environ la moitié de personnes présentant réellement un trouble de la tolérance glucidique. Ceci était expliqué par l'hétérogénéité ethnique de la population ⁽¹⁸⁾.

Le dépistage du DT2 avant l'âge de 40 ans a démontré son intérêt dans les cabinets des médecins de famille au Canada ⁽¹⁹⁾.

En Tunisie une augmentation de la prévalence du DT2 est notée à partir de l'âge de 25 ans. Elle devient nette chez les sujets de plus de 40 ans ⁽⁹⁾.

Les recommandations suisses proposent d'évaluer dans un premier temps le risque de diabète à l'aide du questionnaire FINDRISC (Finnish Diabètes Risk Score), puis d'effectuer un dépistage en fonction du score. Le dépistage doit être répété au minimum tous les 3 ans. Les patients avec un prédiabète ou plusieurs facteurs de risque (FDR) doivent être dépistés tous les ans ⁽²⁰⁾ (tableau 1).

L'American Diabetes Association (ADA) propose l'utilisation d'un questionnaire pondéré pour évaluer le risque de survenue de diabète ⁽²²⁾.

Le dépistage est indiqué lors des visites médicales d'embauche et de suivi périodique au travail, en médecine universitaire, en médecine militaire, en médecine dentaire, lors des visites médicales de routine ou en préopératoire, lors des campagnes de dépistage de masse comme à l'occasion de la célébration de la journée mondiale du diabète ⁽²²⁾.

1.2 Moyens de dépistage

Le dépistage du DT2 repose sur le dosage de la GAJ et/ou de l'HbA1c. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO 75) est à envisager si la GAJ est entre 1 et 1,25 g/L (5,5 et 6,9 mmol/l) ⁽²¹⁾ et/ou si l'HbA1c est entre 5,7% et 6,4% selon ADA 2022 ⁽²²⁾. Par rapport à la GAJ et l'HbA1c, l'HGPO 75 permet de diagnostiquer plus de personnes atteintes de diabète et de prédiabète ^(22,23). Le dosage de la glycémie veineuse à jeun est un examen fiable, simple et le moins coûteux. La glycémie capillaire casuelle est un moyen de dépistage de masse. Une valeur au seuil de 2 g/L est un bon examen diagnostique avec une valeur prédictive positive de 83,7% ⁽²⁴⁾.

Les sujets présentant un prédiabète, en particulier ceux qui ont une intolérance au glucose ou une HbA1c entre 5,7 et 6,4%, ont un niveau de risque cardiovasculaire (CV) plus élevé que la population générale ^(25,26). Ces sujets doivent bénéficier des stratégies de prévention des FDR cardiovasculaires ⁽²⁷⁾.

En cas de discordance entre l'HbA1c et les autres paramètres glycémiques, il faut éviter de se fier au dosage de l'HbA1c seule mais de l'associer à la GAJ et/ou à la HGPO75 pour le diagnostic de diabète et de prédiabète ⁽²⁸⁾.

La méthode de dosage de l'HbA1c doit être certifiée standardisée par le National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) ⁽²²⁾ et standardisée au DCCT (Diabetes Control and Complication Trials). Les situations qui peuvent s'associer à des modifications du taux d'HbA1c sont résumées dans le tableau 2 ⁽²⁹⁻³⁶⁾.

- Âge \geq 40 ans
- Parent de premier degré atteint de DT2
- Prédiabète (intolérance au glucose, hyperglycémie modérée à jeun ou taux d'HbA1c compris entre 5,7 % et 6,4 %)*
- Antécédents de diabète gestationnel, ou de macrosomie fœtale
- Antécédents de MCV
- Présence de FDR CV :
 - HDL-c $<$ 1,0 mmol/l chez les hommes, et $<$ 1,3 mmol/l chez les femmes
 - TG \geq 1,7 mmol/l*
 - HTA essentielle* (\geq 140/90 mm Hg)
 - Surpoids ou obésité abdominale*
 - Tabagisme
 - Sédentarité
- Présence de maladies associées :
 - Syndrome des ovaires polykystiques*
 - Acanthosis nigricans*
 - Hyperuricémie/goutte
 - Stéatose hépatique non alcoolique*
 - Troubles psychiatriques (trouble bipolaire, dépression, schizophrénie)
 - Infection par le VIH
 - Apnée obstructive du sommeil
- Prise de médicaments diabéto-gènes : (liste non exhaustive)
 - Glucocorticoïdes
 - Antipsychotiques atypiques
 - Statines à fortes doses
 - Traitement antirétroviral hautement actif (TAHA)
 - Médicaments antirejet

HDL-c, cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; HbA1c, hémoglobine glyquée ; TG, triglycérides ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine 1, * Associés à l'insulinorésistance

Tableau 1 : Facteurs de risque de diabète de type 2

Situations surestimant l'HbA1c	Situations surestimant l'HbA1c
Hypertriglycéridémie, Insuffisance rénale/ hyperuricémie Déficit en : fer, vitamine B12, folates Splénectomie, Abus d'opiacés, d'alcool ou d'acide acétylsalicylique, Hyperbilirubinémie, Présence d'hémoglobine fœtale Ethnie (africain/africain-américain).	Prise de vitamines C et E, Insuffisance rénale à un stade avancé Maladie hépatique chronique, Hémodialyse, Hémolyse, Transfusion sanguine, Présence d'hémoglobine S, C Splénomégalie, Médicaments : antiviraux, interféron, fer, érythropoïétine Grossesse.

Tableau 2 : Facteurs interférant avec le dosage de l'HbA1c

2. Prévention primaire

Recommandation

Il est recommandé que tout patient à très haut risque de DT2 (sujet obèse, en surpoids ou prédiabétique) bénéficie des mesures hygiéno-diététiques visant la réduction pondérale afin de prévenir ou de retarder l'apparition du DT2 [catégorie A, niveau 1].

Recommandation

Il est recommandé de promouvoir dans la population générale, un mode de vie sain pour la prévention du diabète de type 2 (alimentation équilibrée pauvre en graisses saturées et en sucres, lutte contre la surcharge pondérale, activité physique régulière et abstention du tabac) [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire

Les modifications du mode de vie du tunisien et l'amélioration de l'espérance de vie expliquent la prévalence croissante du DT2, décrite dans le chapitre précédent. Ainsi, la prévention de l'apparition du DT2 représente un enjeu majeur de santé publique ^(37,38).

Il est donc primordial de définir des stratégies de prévention primaire (éviter ou retarder l'apparition du diabète) et secondaire (dépister les patients diabétiques suffisamment tôt pour réduire le risque de complications) ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Dans ce chapitre, nous allons définir les stratégies de prévention primaire. Pour les stratégies de prévention secondaire, voir chapitre Dépistage.

2.1 Prévention du diabète de type 2 par des mesures hygiéno-diététiques

Seules les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées et efficaces pour prévenir l'apparition du DT2 d'après l'OMS ⁽³⁸⁾.

Plusieurs grandes études interventionnelles randomisées et contrôlées ont démontré l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention du DT2 et d'autres maladies cardio-métaboliques chez les sujets à très haut risque de DT2 (les sujets obèses, surpoids ou pré-diabétique). Par ailleurs, les études observationnelles d'extension de ces travaux ont montré un effet prolongé dans le temps des mesures initiales.

L'étude DPP (Diabetes Prevention Program) a été réalisée chez 3 234 patients présentant une hyperglycémie modérée à jeun ou une intolérance au glucose. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit un placebo, soit de la metformine, soit pour bénéficier d'un programme intensif d'amélioration du mode de vie permettant une perte de poids de 7% et comportant une réduction des apports caloriques et au moins 150 minutes d'activité physique par semaine. Après un suivi de 2,8 ans, l'incidence du DT2 a été diminuée de 58% dans le groupe « amélioration du mode de vie » et de 31% dans le groupe metformine par rapport au placebo ($p < 0,001$). Dans cette étude, pour chaque kilogramme perdu, le risque de développer un DT2 diminuait de 16% ⁽⁴¹⁾.

L'étude observationnelle DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) a poursuivi l'étude DPP mais sans nouvelle intervention. Les patients ont été réévalués à distance et les résultats étaient les mêmes que dans l'étude DPP mais de façon moins nette. Au bout de 10 ans, l'incidence du DT2 était diminuée de 34% dans le groupe "modification du style de vie" et de 18% dans le groupe "metformine" versus le groupe contrôle ($p < 0,05$) ^(42,43).

L'étude chinoise CDQDPS (China Da Qing Diabetes Prevention Study), menée chez 577 patients présentant une intolérance au glucose, comportait un bras « contrôle » et trois bras « intervention » représentés par des mesures diététiques ou un programme d'activité physique ou l'association des deux. Au bout de 6 ans, la réduction de l'incidence du diabète était respectivement de 31%, 46% et 42% dans les trois groupes d'intervention par rapport au groupe contrôle ($p < 0,005$). Dans cette étude, les prescriptions diététiques reposaient sur un régime hypocalorique, hypolipidique, normoglycémique, pauvre en sucres, riche en légumes et réduit en boissons alcoolisées. L'activité physique prescrite variait selon l'âge et les capacités physiques, des participants en 4 niveaux allant de 30 minutes d'activité légère à 5 minutes d'activité très intense ⁽⁴⁴⁾.

L'extension de cette étude, CDQDPS-suivi à 20 ans, reprenait, sans autre intervention, le suivi à 20 ans de 542 des 577 patients initiaux pris en charge pendant les 6 années de l'étude. Dans l'étude initiale, l'incidence du DT2 durant les 6 dernières années de suivi était plus faible dans le groupe intervention hygiéno-diététique que dans le groupe contrôle. Cette différence persistait sur les 20 ans de suivi avec une réduction de l'incidence du DT2 de 43% dans le groupe intervention comparativement au groupe contrôle ($p < 0,05$) ⁽⁴⁵⁾.

Ainsi, les mesures hygiéno-diététiques sont efficaces dans la prévention du DT2 chez les sujets à très haut risque, mais leur maintien reste difficile en pratique clinique courante ^(37,39).

Sur le plan national, les principes d'un mode de vie sain (alimentation équilibrée pauvre en graisses saturées et en sucres, éviter la surcharge pondérale, activité physique régulière et abstention du tabac) doivent être régulièrement promus par une éducation nutritionnelle à l'occasion des journées de sensibilisation dans le cadre du programme national de prise en charge du diabète ^(38,40,46).

Les conseils de base à dispenser à la population générale sont :

- Prendre trois repas par jour (ne pas sauter de repas), prendre le temps de manger assis à table, éviter le grignotage, diversifier les repas ;
- Diminuer la ration énergétique en choisissant une alimentation de densité énergétique peu élevée (fruits, légumes) et/ou un contrôle de la taille des portions (notamment de féculents) ;
- Consommer quotidiennement des fruits, des légumes, des légumineuses, des fruits secs, des céréales complètes (du maïs, de l'avoine, du blé et du riz brun non transformés) ;
- Consommer au moins 400 grammes de fruits et légumes par jour, soit 5 portions de fruits et de légumes par jour ;
- Consommer à chaque repas tous les groupes d'aliments (fruits et légumes/pains, céréales, féculents et légumes secs/lait et produits laitiers/viande, poissons et œufs/eau) ;
- Limiter la consommation d'aliments à forte densité énergétique riches en lipides (fritures, frites, chips, beignets) ou en sucres (pâtisseries, glaces, viennoiseries, confiseries, jus de fruits, sodas, spécialités laitières, boissons énergisantes, boissons alcoolisées, confitures, miel) ;
- Réduire l'apport en sucres à moins de 5% des apports énergétiques totaux ;
- Préférer les graisses insaturées (poisson, noix, huiles végétales, huile d'olive) aux graisses saturées (viandes grasses, beurre, crèmes) et aux acides gras trans de toutes sortes (pizzas surgelées, gaufres, pâtes à tartiner, biscuits) ;
- Moins de 5 grammes de sel soit environ une cuillère à café par jour en privilégiant le sel iodé
- Augmenter les aliments alcalinisants (fruits et légumes) et diminuer les aliments acidifiants (protéines animales) ;

- Limiter la sédentarité et pratiquer une activité physique régulière (au minimum, 30 minutes de marche quotidienne, 5 jours sur 7, chez le sujet adulte)
- Et abstention du tabac ^(38,39,46).

2.2 Prévention du diabète de type 2 par des approches pharmacologiques

Plusieurs classes de médicaments antidiabétiques ont été étudiées pour la prévention du diabète, y compris la metformine, qui a réduit le risque de diabète de 31% dans l'étude DPP. Dans de plus petites études, l'inhibiteur de l' α -glucosidase, acarbose, a montré une réduction modeste du risque de diabète (environ 25%). Les thiazolidinediones (par exemple, la troglitazone et la rosiglitazone) ont également montré des effets de prévention du diabète, mais ne sont pas largement utilisés à cette fin en raison de préoccupations quant à leur sécurité à long terme. Le liraglutide utilisé à la dose approuvée pour la perte de poids (3 mg/jour), a réduit l'incidence du DT2 de 21% chez les patients en surpoids atteints de prédiabète ⁽⁴⁷⁾.

Les principales études interventionnelles et contrôlées sur la prévention médicamenteuse du DT2 (tableau 3) ont conclu qu'aucun médicament étudié n'a démontré une efficacité et une sécurité supérieure à celle des prescriptions hygiéno-diététiques dans la réduction de l'incidence du DT2. Aucun de ces médicaments n'est approuvé par l'U.S. Food et Drug administration pour la prévention du diabète ⁽⁴⁷⁾.

Étude	Nombre de sujets	Intervention	Suivi	Incidence du DT2(%)	Réduction du risque de DT2 (%)	Nombre de patients à traiter pour éviter un DT2
STOP-NIDDM	1429	MHD Acarbose	3,3 ans	MA=15% P=24%	36% (p=0,0003)	
BOTNIA	34	MHD Glipizide	Intervention 6 mois Evaluation après 18 mois de wash-out	MA=5,9% P=29,4%	80% (p<0,05)	
NAIGATOR	9306	MHD Nateglinide	5,0 ans	MA=36,0% P=33,9%	P=0,05	
TRIPOD	236	MHD Troglitazone	2,5 ans Après 8 mois de wash-out	MA=5,4% P=12,1% MA=12,1% P=6,0%	55% (p=0,009) 50% (p<0,05)	
PIPOD	65	MHD Pioglitazone	1,5 an Après 6 mois de wash-out	MA=5,2% P=17% MA=4,6% P=17%	69% (p<0,01) 63% (p<0,01)	
DREAM	5269	MHD MHD + rosiglitazone	3 ans	MA=11,6% P=26,0%	60% (p<0,01)	6,9 sur 3 ans
CANOE	207	MHD Rosiglitazone + metformine	4 ans	MA=14% P=39%	66% (p<0,05)	
US DPP	3234	MHD Metformine	2,8 ans	MA= 7,8/100/an P=11/100/an Extension à 10 ans	31% (p<0,05) 18% (p=0,05)	13,9 sur 3 ans
IDPP	531	MHD Metformine MHD + metformine	2,5 ans	MA=40,5% P=55,0%	26,4% (p=0,029)	6,9 sur 3 ans
NAVIGATOR	9306	MHD Valsartan	5 ans	MA=33,1% P=36,8%	14% (p<0,001)	

DT2 : diabète de type 2 ; P : placebo ; MA : molécule active ; MHD : mesures hygiéno-diététiques

Tableau 3 : Principales études pharmacologiques de prévention du DT2 ⁽⁴⁷⁾

Devant la difficulté du maintien des changements comportementaux hygiéno-diététiques, l'ADA recommande de prescrire la metformine chez les sujets à très haut risque de DT2 qui sont les sujets présentant un BMI ≥ 35 kg/m² avec un prédiabète et/ou des antécédents de diabète gestationnel ^(40,43). La prescription de la metformine doit être associée à un suivi régulier du statut en vitamine B12 à cause du risque de carence ⁽⁴⁸⁾. La metformine n'a pas d'AMM en Tunisie pour la prévention du DT2.

2.3. Prévention du diabète de type 2 par la chirurgie métabolique

La chirurgie métabolique a prouvé son efficacité dans la prévention du DT2 chez les patients obèses. L'étude SOS est une étude d'intervention non randomisée, comparant l'efficacité du traitement médical au traitement chirurgical de l'obésité dans la prévention du diabète. Dans cette étude, 1 658 patients obèses opérés ont été comparés à 1 771 patients obèses traités médicalement. À l'inclusion, aucun patient ne présentait de diabète. Après 10 ans de suivi, l'incidence du DT2 était réduite de moitié dans le groupe chirurgie métabolique comparé au groupe contrôle ⁽⁴⁹⁾.

II. Définition, diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique

1. Diabète

Recommandation :

Il est recommandé de poser le diagnostic de diabète si l'un des critères suivants est présent :

- Une glycémie après 8 heures (H) de jeûne sur plasma veineux $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) [catégorie B, niveau 2] *
- Un taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % (en l'absence de facteurs compromettant la fiabilité du dosage d'HbA1c [catégorie B, niveau 2] *)
- Une glycémie veineuse 2 H après l'ingestion à jeun de 75 g de glucose (HGPO) $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/l) [catégorie B, niveau 2] *
- Une glycémie aléatoire sur sang veineux $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/l) en présence de signes cardinaux du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

*En l'absence de signes cardinaux de diabète, le groupe d'experts tunisiens suggère : de confirmer le diagnostic par un deuxième dosage biologique en utilisant le même test ou un test différent (GAJ, HbA1c ou HGPO).

Argumentaire

Le DT2 est une maladie métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique attribuable à une réduction de la sécrétion et/ ou de l'action de l'insuline. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de MCV ^(50,51). Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux complications microvasculaires, la rétinopathie en particulier ⁽⁵²⁻⁵⁶⁾.

Critères diagnostiques du diabète

Les critères diagnostiques du diabète sont résumés dans le tableau 4.

Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7.0 mmol/l). À jeun = aucun apport calorique depuis au moins 8 H *
ou Taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % *
ou Glycémie 2 H après l'ingestion à jeun de 75 g de glucose ≥ 2 g/l (11.1 mmol/l) *
ou Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/l (2g/l) associée à des signes cardinaux** Aléatoire= à n'importe quel moment de la journée
<small>* En l'absence d'hyperglycémie symptomatique, la confirmation du diagnostic du diabète nécessite deux résultats pathologiques provenant d'un même type de dosage ou d'un dosage différent ** signes cardinaux : polyurie, polydipsie, asthénie, amaigrissement.</small>

Tableau 4 : Critères du diagnostic du diabète

La mesure de l'HbA1c, quoique très spécifique, est moins sensible comme test diagnostique du diabète que

ne le sont les critères traditionnels de la glycémie. La mesure de l'HbA1c pour le diagnostic du diabète comporte plusieurs avantages ^(57,58). Le taux d'HbA1c peut notamment être mesuré à tout moment de la journée à la différence de la GAJ ou la HGPO. Le prélèvement pour hémoglobine glyquée est stable pour le transport à température ambiante pendant environ 5H.

La décision d'utiliser un test plutôt qu'un autre pour le diagnostic du diabète dépendra du contexte clinique et de la disponibilité des examens biologiques. La réalisation d'un deuxième test permet de confirmer le diagnostic chez environ 40 à 90 % des personnes ayant eu des résultats pathologiques au premier test ^(58,59).

En cas d'hyperglycémie symptomatique, le diagnostic peut être posé, et aucun test de confirmation n'est nécessaire avant l'instauration du traitement. Toutefois, une glycémie à jeun et une HbA1c initiales sont indispensables pour décider des modalités de l'initiation thérapeutique.

2. Prédiabète

Recommandation :

Il est recommandé de poser le diagnostic de prédiabète devant l'une des situations suivantes après avoir éliminé un diabète patent :

- **Une hyperglycémie modérée à jeun définie par une glycémie après 8H de jeûne entre 5,6 et 6,9 mmol/l (1-1,25 g/l) [catégorie A, niveau 1].**
- **Une intolérance aux hydrates de carbone définie par une glycémie 2H après HGPO 75 g entre 7,8 et 11 mmol/l (1,4-1,99 g/l) [catégorie A, niveau 1].**
- **Un taux d'HbA1c compris entre 5,7 % et 6,4 % [catégorie B, niveau 2].**

Argumentaire

Le terme « prédiabète » désigne une hyperglycémie modérée à jeun, une intolérance au glucose ou un taux d'HbA1c compris entre 5,7 % et 6,4 % (tableau 5) ^(60,61) lesquels exposent les personnes à un risque élevé de diabète et de complications liées à la maladie en particulier CV (62–64).

La définition d'une hyperglycémie modérée à jeun ne fait pas l'objet d'un consensus international, mais l'American Diabetes Association (ADA) la définit comme une glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l ^(60,65,66).

Le risque de développer un DT2 varie selon le taux de l'HbA1c. En présence d'une GAJ située entre 6,1 et 6,9 mmol/l et d'un taux d'HbA1c compris entre 6,0 % et 6,4 %, la valeur prédictive de développer un DT2, sur une période de 5 ans, est de 100 % ⁽⁶⁷⁾.

Les sujets dont le taux d'HbA1c est compris entre 5,5 % et 6 % ont un risque de développer un diabète patent de 9 à 25 % ^(60,61). Le groupe d'experts tunisiens a donc choisi d'adopter les seuils de GAJ entre 5,6 et 6,9 mmol/l et d'HbA1c entre 5,7 % et 6,4 % pour la définition du prédiabète.

Glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l (1-1,25 g/l) À jeun = aucun apport calorique depuis au moins 8 heures
ou
Taux d'HbA1c entre 5,7 et 6,4 %
ou
HGPO 75 g : entre 7,8 et 11 mmol/l (1,4 - 1,99 g/l)

Tableau 5 : Critères pour le diagnostic du prédiabète

3. Syndrome métabolique

La présence d'un prédiabète ou d'un DT2 font partie d'une constellation d'anomalies regroupées sous le terme de syndrome métabolique ⁽⁶⁷⁾. Ce dernier est caractérisé par une constellation d'anomalies autres que les troubles glycémiques incluant l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle (HTA) et les anomalies lipidiques.

En présence du syndrome métabolique, le risque de MCV est élevé. Le syndrome métabolique et le DT2 se manifestent souvent de façon concomitante, mais les sujets non diabétiques qui sont atteints du syndrome métabolique présentent un risque élevé de développer un diabète. Il existe à l'heure actuelle des données probantes justifiant la prise de mesures énergiques pour diagnostiquer et traiter non seulement l'hyperglycémie, mais aussi les facteurs de risque CV associés au syndrome métabolique, comme l'HTA, la dyslipidémie et l'obésité abdominale, dans l'espoir de réduire considérablement la morbidité et la mortalité CV ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

Divers critères diagnostiques ont été proposés pour le syndrome métabolique ; une définition harmonisée a été établie en 2009 ⁽⁷¹⁾ reposant sur la présence obligatoire d'un tour de taille dépassant les valeurs seuils associé à au moins deux autres facteurs obligatoires (tableau 6).

Obésité abdominale : tour de taille (cm) : ≥ 94 chez l'homme ; ≥ 80 chez la femme + Deux des critères suivants	
Mesures	Valeurs seuils
Triglycéridémie élevée ou hypertriglycéridémie traitée (mmol/l)	≥ 1,7
HDL-c (mmol/l)	< 1,0 chez l'homme < 1,3 chez la femme
PA élevée ou HTA traitée	PAS* ≥ 130 ou PAD** ≥ 85
GAJ*** élevée (mmol/l) ou un diabète traité	≥ 5,6
* : pression artérielle systolique, ** : pression artérielle diastolique *** : Glycémie à jeun	

Tableau 6 : Syndrome métabolique selon la fédération Internationale du Diabète ⁽⁷¹⁾

III. Traitements pharmacologiques

1. Objectifs glycémiques

Recommandation :

Il est recommandé de personnaliser les objectifs glycémiques chez tout diabétique de type 2 [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Un taux cible d'HbA1c $\leq 7,0$ % est recommandé chez la plupart des diabétiques de type 2 adultes afin de réduire :

- **Le risque de complications microvasculaires [catégorie A, niveau 1].**
- **Le risque de complications CV si le traitement est instauré précocement [catégorie B, niveau 3].**

Argumentaire :

L'optimisation du contrôle glycémique est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète. En effet, la plupart des études retrouvent un bénéfice sur la réduction des complications microvasculaires avec l'intensification du contrôle du diabète ⁽⁷²⁻⁷⁷⁾. Dans les premières données de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), il a été démontré que des taux d'HbA1c supérieurs à 7,0 % étaient associés à une augmentation considérable du risque de complications microvasculaires et CV, indépendamment du traitement antihyperglycémiant ^(72,73). Cette étude, menée auprès de patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, a confirmé qu'une amélioration de l'équilibre glycémique réduisait considérablement le risque de complications microvasculaires mais sans effet significatif sur les événements CV. En effet, une diminution de 25 % des complications microvasculaires ($p=0,0099$) a été retrouvée dans le groupe de traitement intensif par sulfamides ou insuline avec un objectif d'HbA1c $<7\%$. Toutefois, les données d'observation de suivi à long terme de la cohorte UKPDS a mis en évidence la persistance d'importants bienfaits microvasculaires, mais aussi un effet bénéfique sur les événements CV avec réduction notable des infarctus du myocarde (IDM) (de 15 % à 33 %) et de la mortalité globale (de 13 % à 27 %), attribué à un contrôle glycémique intensifié. Ce phénomène est appelé « mémoire glycémique » ⁽⁷⁸⁾.

La GAJ et la glycémie post prandiale (GPP) sont également en corrélation directe avec le risque de complications. Toutefois, certaines données indiquent que la GPP pourrait constituer un facteur de risque de complications CV plus important que la GAJ ⁽⁷⁹⁾.

En plus de l'étude UKPDS qui portait sur des diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués, trois autres études ultérieures d'envergure : étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) et étude VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), se sont intéressées aux effets d'un contrôle glycémique intensifié chez les sujets atteints d'un DT2 ancien ^(77,80,81).

Dans l'étude ACCORD ⁽⁸⁰⁾, 10 251 participants ayant des antécédents de MCV ou cumulant plusieurs FDR de MCV, tous présentant un taux d'HbA1c initial d'au moins 7,5 %, ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant un traitement intensif visant un taux d'HbA1c inférieur à 6,0 % et l'autre un traitement standard visant un taux d'HbA1c compris entre 7,0% et 7,9 % ^(82,74). L'âge moyen de ces participants était de 62 ans et l'ancienneté du diabète était de 10 ans en moyenne. Une différence dans les taux d'HbA1c a rapidement été obtenue et maintenue à 6,4 % et à 7,5 % respectivement, tout au long de l'étude dans les groupes de traitement intensif et standard. Les événements CV graves du critère composite principal, regroupant l'IDM non fatal, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ou le décès d'origine CV, n'ont pas été réduits de façon significative dans

cette étude (risque relatif [RR] : 0,90, $p=0,16$). L'étude a été interrompue prématurément, après 3,5 ans, en raison d'une mortalité accrue (1,41 % vs 1,14 % par an ; RR : 1,22) dans le groupe traité intensivement ⁽⁸²⁾. Dans l'étude ADVANCE ⁽⁸¹⁾, des sujets diabétiques de type 2 ont été randomisés pour recevoir un traitement standard ou un traitement d'intensification du contrôle glycémique visant à réduire le taux d'HbA1c à moins de 6,5 % ⁽⁷⁶⁾. Ces participants étaient âgés d'au moins 55 ans, avaient des antécédents d'événements CV graves ou de maladie microvasculaire, ou présentaient au moins un des autres FDR de MCV. La durée moyenne du diabète était de 8 ans. Au terme d'un suivi de 5 ans, le taux moyen d'HbA1c était de 6,5 % dans le groupe de traitement intensif et de 7,3 % dans celui du traitement standard. Le critère composite principal associait les événements microvasculaires (néphropathie et rétinopathie) et la MCV (définie comme la survenue d'événements CV graves). Une réduction significative de l'incidence des événements CV graves a été observée dans le groupe recevant le traitement intensif, attribuée principalement à une réduction relative de 21 % des cas de néphropathie (survenue de nouveaux cas de néphropathie de 4,1 % dans le groupe intensif vs 5,2 % pour le groupe standard avec un RR de 0,79, $p=0,006$) ⁽⁷⁶⁾. Aucun effet bénéfique de la réduction intensive de la glycémie n'a cependant été constaté pour ce qui est des événements CV graves ou de la mortalité globale, durant l'étude ou au cours du suivi observationnel ultérieur d'une durée médiane de 5,4 ans ⁽⁸³⁾.

L'étude VADT ⁽⁷⁷⁾ a inclus des diabétiques de type 2 dont le diabète est déséquilibré ($HbA1c \geq 7,5\%$) avec une ancienneté moyenne du diabète de 12 ans. Ces patients ont été randomisés pour recevoir un traitement standard ou un traitement intensif visant une réduction globale des taux d'HbA1c de l'ordre de 1,5 % ^(77,84). Les taux d'HbA1c obtenus dans chacun des groupes étaient respectivement de 8,4 % et 6,9 %. Durant un suivi médian de 5,6 ans, une réduction non significative du critère composite principal (première survenue d'un événement CV grave) a été observée. Toutefois, il a été noté une réduction significative de l'aggravation de l'excrétion de l'albumine ($p=0,001$) et de la progression vers la macroalbuminurie ($p=0,04$) dans le groupe traité intensivement. Au cours d'un suivi observationnel médian de 9,8 ans, l'incidence du critère composite principal (IDM, AVC, aggravation ou apparition d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC), amputation en raison d'une gangrène ischémique ou décès d'origine CV) était cependant, nettement plus faible chez les sujets ayant reçu le traitement intensif (RR : 0,83 ; $p=0,04$) ⁽⁸⁵⁾.

Par ailleurs, d'après les données d'une méta-analyse, les sujets diabétiques de type 2 recevant un traitement antihyperglycémiant intensif présenteraient un risque réduit d'événements CV graves et d'IDM, sans effet notable sur le risque de mortalité globale, de décès d'origine cardiaque, d'AVC ou d'ICC ⁽⁸⁶⁾.

Recommandation :

Un taux cible d'HbA1c $\leq 6,5\%$ est recommandé chez les patients diabétiques de type 2 à faible risque d'hyperglycémie afin de réduire le risque de :

- **Maladie rénale chronique associée au diabète [catégorie A, niveau 1]**
- **Rétinopathie diabétique [catégorie A, niveau 1].**

Argumentaire :

Dans l'étude ADVANCE ⁽⁸⁷⁾, il a été démontré une réduction des complications microvasculaires de 14% dans le groupe intensif (objectif d'HbA1c < 6,5%), essentiellement la néphropathie avec une réduction relative de 21 %.

Dans l'étude ACCORD ⁽⁸⁰⁾, après 4 ans de suivi, une progression de la rétinopathie a été observée chez 7,3% des participants dans le groupe intensif (objectif d'HbA1c < 6,5%) versus 10,4% dans le groupe standard (RR de 0,67 ; P = 0.003).

Recommandation :

Un taux cible d'HbA1c plus élevé (8% à 8,5%) peut être suggéré chez les patients diabétiques de type 2 dans les situations où les risques d'hypoglycémie dépassent les bénéfices [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Dans les études ACCORD ⁽⁸⁰⁾, ADVANCE ⁽⁸¹⁾ et VADT ⁽⁷⁷⁾, la fréquence des épisodes d'hypoglycémies graves observés était deux à trois fois supérieure dans les groupes de traitement intensif. En outre, un plus grand nombre de décès a été rapporté chez les participants à ces études.

Des objectifs d'HbA1c plus élevés sont plus adaptés pour les sujets âgés, fragiles, ou ayant une coronaropathie avancée ou qui présentent des antécédents connus d'épisodes d'hypoglycémies graves ^(87,88) (cf. : Hypoglycémie). Des objectifs glycémiques plus élevés sont aussi appropriés pour les adultes de tout âge ayant une dépendance fonctionnelle ou pour les patients dont l'espérance de vie est limitée.

Recommandation :

Pour obtenir un taux d'HbA1C ≤ 7,0% chez les patients diabétiques de type 2, les objectifs glycémiques recommandés sont une glycémie à jeun ou préprandiale de 4,4 à 7,2 mmol/l (0,8 à 1,3 g/l) et une glycémie 2 H après un repas < 10,0 mmol/l (<1,8 g/l) [catégorie B, niveau 2].

Le dosage de l'HbA1c reflète à la fois la mesure de la GAJ et celle de la GPP. En outre, les valeurs moyennes de la glycémie sont aussi en corrélation avec le taux d'HbA1c d'après les données de l'étude ADAG (89,90) (tableau 7).

HbA1c (%)	Glycémie en g/l*	Glycémie en mmol/l *
5	0,97 (0,76-1,20)	(6,7-4,2) 5,4
6	1,26 (1,00-1,52)	(8,5-5,5) 7,0
7	1,54 (1,23-1,85)	(10,3-6,8) 8,6
8	1,83 (1,47-2,17)	(12,1-8,1) 10,2
9	2,12 (1,70-2,49)	(13,9-9,4) 11,8
10	2,40 (1,93-2,82)	(15,7-10,7) 13,4
11	2,69 (2,17-3,14)	(17,5-12,0) 14,9
12	2,98 (2,40-3,47)	(19,3-13, 13) 16,5

*Ces estimations sont basées sur les données de l'étude ADAG avec un intervalle de confiance de 95 %.

Tableau 7 : Estimation de la glycémie moyenne selon le taux d'HbA1C

Recommandation :

Il est suggéré chez tout patient diabétique de type 2 d'éviter la variabilité glycémique à court et à long terme [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Avec l'avènement des nouvelles technologies et de l'intelligence artificielle, la variabilité glycémique (VG), en tant que cible thérapeutique additionnelle, fait récemment l'objet d'un intérêt accru. Des données appuient l'hypothèse selon laquelle la VG, en provoquant une réaction inflammatoire et un stress oxydatif, serait impliquée dans la pathogenèse des complications vasculaires du diabète ⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾.

Dans la littérature clinique, une certaine importance a été accordée aux composantes clés de la VG (variabilité touchant la glycémie à jeun et postprandiale, ainsi que l'hypoglycémie) ^(89,92), où elles sont liées aux complications du diabète.

Dans une cohorte de plus de 5 000 personnes atteintes de DT2, une variation de la glycémie à jeun en fonction du temps s'est avérée être un facteur prédictif pertinent de la mortalité globale et des décès d'origine CV ⁽⁹²⁾. Les cibles cliniques précises proposées dans la littérature pour les personnes utilisant une surveillance continue de glucose (SCG) comprennent une réduction maximale du coefficient de variation de la glycémie (% CV glycémie = [DS de la glycémie/moyenne glycémique] x 100) qui doit être inférieur à 36 % ⁽⁹⁶⁾, une maximisation du temps passé dans l'intervalle cible (3,9 à 10 mmol/l) et une réduction maximale de la durée, de la gravité et de la fréquence des épisodes hypoglycémiques. L'ADA recommande que le temps passé dans la cible (Time In Range : TIR) soit supérieur à 70 % de la journée, le temps passé au-dessous de la cible (Time Below Range : TBR) soit inférieur à 4% et que le temps passé au-dessous de 0,54 g/l soit inférieur à 1%. Pour les personnes à haut risque d'hypoglycémies ces objectifs sont moins stricts avec un TIR supérieur à 50% et un TBR inférieur à 1% ⁽⁹⁶⁾.

2. Prise en charge pharmacologique de l'hyperglycémie chez les adultes diabétiques de type 2

2.1. Traitement du diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué

Recommandation :

Il est recommandé de conseiller au patient d'adopter un mode de vie sain associé à la metformine dans le traitement initial du DT2 nouvellement diagnostiqué et ceci en dehors des contre-indications de la metformine et des décompensations métaboliques hyperglycémiques aiguës [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est recommandé d'associer à la metformine une autre molécule antidiabétique (iSGLT-2, GLP1-AR) ayant démontré ses bénéfices cardiovasculaire et/ou rénal chez tout patient présentant une maladie athéromateuse avérée, un haut risque cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique (MRC) [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :

Une stratégie thérapeutique multidimensionnelle doit être établie pour les personnes ayant un DT2 nouvellement diagnostiqué. Cette stratégie comprend une évaluation du risque CV (annexes 5 et 6) et rénal associée à une éducation thérapeutique concernant le diabète, la mise en œuvre de modifications du mode de vie (régime alimentaire, lutte contre la sédentarité, activité physique et arrêt du tabac) et le dépistage des complications.

Avant de démarrer le traitement du DT2, les objectifs glycémiques doivent être fixés avec le patient, avec un taux d'HbA1c cible qui sera dans la majorité des cas $\leq 7\%$. La mise en place des mesures hygiéno-diététiques visant une perte de poids de 5 à 10 % pour les personnes présentant un excès pondéral en association avec la metformine constitue le traitement initial pour réaliser cet objectif (figure 2).

L'essai Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) a montré qu'un mode de vie sain strict entraînait une perte de poids et un meilleur contrôle glycémique. Ce bénéfice était plus marqué chez les patients nouvellement diagnostiqués⁽⁹⁷⁾ (cf. : traitement non pharmacologique).

La metformine, en monothérapie, en dehors de ses contre-indications, et en l'absence d'une décompensation métabolique aiguë, est le traitement pharmacologique initial du DT2.

La posologie de la metformine doit être augmentée progressivement afin d'éviter les effets indésirables gastro-intestinaux.

La metformine a l'avantage d'avoir un long recul d'utilisation, ayant démontré plusieurs vertus, avec particulièrement son faible risque d'hypoglycémie ou de prise de poids^(98,99), son bénéfice CV^(100,101), son innocuité, sa disponibilité et aussi son faible coût. Cette monothérapie permettra une réduction de l'HbA1c de 0,5 à 1,5 % avec un effet maximal observé au bout de 3 à 6 mois^(102,103).

En présence de maladie CV athéromateuse avérée, de très haut risque CV, d'une IC et/ou d'une MRC, la metformine doit être associée à une autre molécule antidiabétique ayant démontré ses bénéfices CV et/ou rénal⁽¹⁰¹⁾.

Recommandation :

Il est recommandé d'envisager une bithérapie d'emblée associant la metformine et un deuxième antihyperglycémiant non insulinique, en plus de l'adoption d'un mode de vie sain si le taux initial d'HbA1c dépasse le taux cible d'au moins 1,5% [catégorie B, niveau 2].

Argumentaire :

Une bithérapie initiale associant la metformine à un deuxième antihyperglycémiant non insulinique peut être envisagée si le taux d'HbA1c, au moment de la découverte du DT2, dépasse le taux cible d'au moins 1,5% (figure 2). Cette bithérapie est associée à une réduction moyenne supplémentaire du taux de l'HbA1c de 0,4 à 1% et à une possibilité plus élevée d'atteindre un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ après 6 mois par rapport à la metformine seule ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾.

L'utilisation initiale d'une bithérapie à des doses minimales efficaces permet un contrôle glycémique plus rapide avec moins d'effets indésirables par rapport à la monothérapie à des doses maximales ^(97,105-108).

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP1-AR) et les inhibiteurs des cotransporteurs glucose-sodium de type 2 (SGLT-2) sont à préférer, si possible, par rapport aux autres antihyperglycémiant non insuliniques (tels que les sulfamides) car ils sont associés à un moindre risque d'hypoglycémie et de prise de poids ^(98,113-120).

Les sulfamides hypoglycémiant existent depuis les années 1950. Ils peuvent être considérés comme un traitement de deuxième intention après la metformine car ils sont efficaces, peuvent réduire l'HbA1c de 1 à 2 % et sont disponibles sous des formes génériques peu coûteuses. Ils agissent en se liant aux canaux potassiques dépendants de l'adénosine triphosphate (ATP) dans les cellules β du pancréas, ce qui entraîne la sécrétion d'insuline.

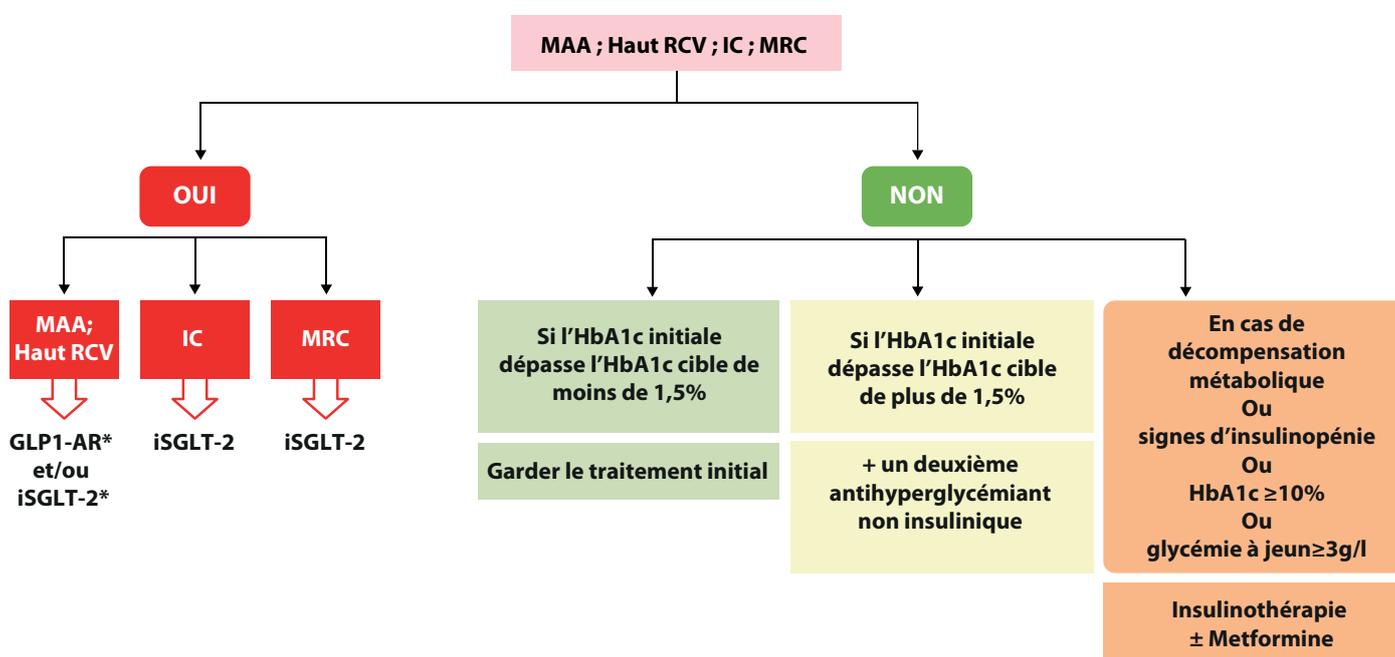
Cependant, les sulfamides hypoglycémiant présentent plusieurs inconvénients. Ils exposent au risque d'hypoglycémie, en particulier chez les patients âgés ou insuffisants rénaux. Ils entraînent également une prise de poids de 3 kg en moyenne sur 3 à 4 ans, et leur efficacité diminue avec le temps ⁽¹²¹⁾.

Ils doivent être initiés puis titrés progressivement afin d'éviter les hypoglycémies. Il est à noter que lors de l'utilisation de ces médicaments, il y a un bénéfice minime à augmenter la dose à plus de 50 % de la dose maximale. Le gliclazide, en comparaison avec les autres sulfamides hypoglycémiant en particulier le glibénclamide, est associé à un moindre risque de mortalité CV et de mortalité toutes causes confondues ⁽¹²²⁾. De même, le glipizide a une durée d'action plus courte et des métabolites inactifs, ce qui rend l'hypoglycémie moins probable, en particulier en cas d'insuffisance rénale ⁽¹²¹⁾.

Au moment du diagnostic du DT2

Annoncer et expliquer la maladie
Evaluer le mode de vie et la variation du poids
Evaluer le risque cardiovasculaire et rénal
Définir le taux cible de l'HbA1c
Procéder à une éducation thérapeutique
Mettre en œuvre les modifications du mode de vie et instaurer le traitement pharmacologique.

Adoption d'un mode de vie sain + Education + Metformine (si pas de CI, ou intolérance)



Evaluer l'HbA1c après 3 mois

MAA : maladie athéromateuse avérée ; IC : Insuffisance cardiaque ; RCV : Risque cardio-vasculaire ; MRC : Maladie rénale chronique
 * : molécules avec bénéfice sur la MAA et chez les sujets à haut RCV

Figure 2 : Stratégie thérapeutique initiale devant un DT2

Classe/ mécanisme d'action	Médicament	Coût	Réduction du taux d'HbA1c	Risque d'hypogly- cémie	Effet sur le poids	Effets bénéfiques CV et rénaux	Effets indésirables	Précautions d'emploi et Contre-indications
Biguanides Améliorent la sensibilité hépatique et des tissus périphériques à l'insuline	Metformine	+	Environ 1%	Risque négligeable en mono-thérapie	Neutre	Réduction des IDM chez les personnes en surpoids	- En début du traitement : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit - Réduction de l'absorption de la vitamine B12	- A arrêter lors d'affections aiguës associées à un risque de déshydratation ou de situations associées à un risque d'insuffisance rénale aiguë (intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale, injection de produit de contraste iodé...)
Incrétines Augmentent la libération glucodépendante de l'insuline, ralentissent la vidange gastrique et inhibent la libération de glucagon	Inhibiteurs de la DPP - Sitagliptine - Vildagliptine - Linagliptine - Saxagliptine* - Alogliptine*	+++	0,5 à 0,7 %	Risque négligeable en mono-thérapie	Neutre	Neutre	- Rhinopharyngites (peu fréquentes) - Rares cas de pancréatites - Rares cas d'arthralgies intenses	- Eviter la saxagliptine en cas d'insuffisance cardiaque
	Agonistes des récepteurs du GLP1 : Injection sous cutanée : - Liraglutide - Sémaglutide* - Dulaglutide* - Exénatide * - Exénatide retard* - Lixisenatide * Orale : - Sémaglutide*	++++	1 %	Risque négligeable en mono-thérapie	Perte de 1,6 à 3 kg	- Réduction du nombre d'évènements CV et de la mortalité CV chez les patients atteints de maladies CV établies - Ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique	- Nausées, vomissements, diarrhées - Rares cas de lithiases vésiculaires	- Prudence en cas d'antécédents de pancréatite - Contre indiqués en cas d'antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

Classe/ mécanisme d'action	Médicament	Coût	Réduction du taux d'HbA1c	Risque d'hypogly- cémie	Effet sur le poids	Effets bénéfiques CV et rénaux	Effets indésirables	Précautions d'emploi et Contre-indications
iSGLT-2 Inhibent le cotransporteur sodium/glucose de type 2 pour limiter la réabsorption du glucose par le rein	- Empagliflozine - Dapagliflozine - Canagliflozine* - Ertugliflozine*	+++	0,4 à 0,7%	Risque négligeable en monothérapie	Perte de 2 à 3 kg	- Réduction du nombre d'événements CV majeurs (empagliflozine, canagliflozine) et de la mortalité CV (empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine) chez les patients atteints de maladies CV établies - Diminution du risque de décompensation de l'IC (empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine, ertugliflozine). - Ralentissement de la progression de la néphropathie (empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine)	- Mycoses génitales - Infections urinaires - Hypotension - Légère élévation du taux du LDL-c	- Rares cas d'acidocétose diabétique euglycémique - Risque accru de fractures avec la canagliflozine - Risque accru d'amputation des membres inférieurs avec la canagliflozine (à éviter si antécédents d'amputation) - Un risque de cancer de la vessie, de la prostate ou du sein a été rapporté mais non confirmé par des études à large échelle - Efficacité anti-hyperglycémique diminue avec la baisse de DFGe - Prudence en cas de prise de diurétique de l'anse et chez le sujet âgé - Arrêt du traitement avant toute intervention chirurgicale majeure ou en cas de maladie ou d'infection sévère
Inhibiteurs de l'alpha glucosidase Inhibent l'alpha glucosidase intestinale limitant ainsi l'absorption de glucose et l'hyperglycémie post-prandiale	- Acarbose	++	0,7 à 0,8 % (42)	Risque négligeable en monothérapie	Neutre	Neutre	- Flatulence, diarrhées, douleurs gastro-intestinales et abdominales.	- Augmentation progressive de la dose pour éviter les effets indésirables

Classe/ mécanisme d'action	Médicament	Coût	Réduction du taux d'HbA1c	Risque d'hypoglyc- émie	Effet sur le poids	Effets bénéfiques CV et rénaux	Effets indésirables	Précautions d'emploi et Contre-indications
Sécrétagogues de l'insuline Stimulent la sécrétion d'insuline endogène par les cellules β pancréatiques	Sulfamides hypoglycémiantes - Gliclazide - Gliclazide à libération modifiée - Glimépiride - Glibenclamide micronisé - Glipizide - Gliquidone	+	0,7 à 1,3%	* Risque minime à modéré avec le gliclazide, le glipizide et le gliquidone * Risque modéré avec le glimépiride * Risque plus important avec le glibenclamide micronisé * Risque accru en cas de DFGe < 60ml/mn	Prise de poids de 1,5 à 2,5 Kg	Neutre	- Hypoglycémie	- Education concernant le risque d'hypoglycémie
	Glinides - Répaglinide - Natéglinide*	++	0,5 à 1 %	Risque minime à modéré	Prise de poids de 0,7 à 1,8 Kg	Neutre		- Contre indiquée en association avec le Clopidogrel (augmentation du risque d'hypoglycémie)
Insuline Active ses récepteurs pour réguler le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines	Insulines basales: - Glargine U100 - Glargine U300 - Détémir - Insuline Degludec - Insuline NPH à action intermédiaire Insulines prandiales (bolus): - Insuline Asparte - Insuline Glulisine - Insuline Lispro* - Insuline humaine régulière (à courte durée d'action) - Insulines Ultrarapides (Asparte, Lispro) Insulines prémixées: - Asparte soluble/asparte protamine (30/70) - Asparte/Dégludec (30/70) - Insuline humaine prémixée (30/70) Insuline coformulée: Asparte/Dégludec (30/70)	++++	0,9 à 1,2 % ou plus	*Risque considérable *Risque moindre avec les analogues	Prise de poids de 4 à 5 Kg	Neutre		- Education pour l'utilisation, la technique d'injection, l'autosurveillance et le risque d'hypoglycémie

*Molécules non commercialisées en Tunisie

Tableau 8 : Les différents antihyperglycémiantes dans le traitement du diabète de type 2

DFGe (ml/mn/1,73 m ²)	Fonction rénale normale ou IRC légère (≥ 60)	IRC légère à modérée (59-45)	IRC modérée à sévère (44-30)	IRC sévère (29-15)	IRC terminale (<15) ou dialyse
Biguanides					
Metformine	1000 à 2500 mg/j	500 à 2000 mg/j	500 à 1000 mg/j		
Inhibiteurs des DPP4					
Sitagliptine	100 mg/j		50 mg/j	25 mg/j	
Vildagliptine	100 mg/j		50 mg/j		
Linagliptine			2,5 à 5 mg/j		
Saxagliptine*	5 mg/j		2,5mg/j		
Analogues du GLP1					
Liraglutide			0,6 à 1,8 mg/j		
Sémaglutide*			0,5 à 1 mg/semaine		
Dulaglutide*			0,75 à 1,5 mg/ semaine		
Exénatide*	5 à 10 µg x2 /j		Précaution à l'initiation ou l'augmentation de la dose		
Exénatide retard*	2 mg/semaine				
Inhibiteurs de SGLT2					
Canagliflozine*		Max 100 mg/j			- Initiation non recommandée pour un DFGe <30 ml/mn/1,73 m ² - Peut être poursuivie jusqu'à la dialyse, à la dose de 100 mg/j, pour son bénéfice rénal et CV (123)
Dapagliflozine (44)		10 mg/j			- Initiation non recommandée pour un DFGe <25 ml/mn/1,73 m ² - Peut être poursuivie jusqu'à la dialyse pour son bénéfice rénal et CV (123)
Empagliflozine (44)	10 à 25 mg/j		10 mg/j		- Initiation non recommandée pour un v - Peut être poursuivie jusqu'à la dialyse, à la dose de 10 mg/j, pour son bénéfice rénal et CV (123)
Inhibiteurs des α-glucosidases					
Acarbose	150 à 300 mg/j		Pas de réduction définie Prudence et Surveillance		
Miglitol	150 à 300 mg/j		Pas de réduction définie Prudence et Surveillance		
Sulfamides hypoglycémiant					
Gliclazide		30 à 120 mg/j			
Glimépiride	1 à 6 mg/j		1mg /j		
Glibenclamide micronisé	5 à 15 mg/j				
Glipizide	5 à 20 mg/j		2,5 à 5 mg/j		
Gliquidone			15 à 120 mg/j		
Glinides					
Répaglinide		0,5 à 16 mg/j		0,5 à 1 mg/j puis augmentation prudente selon la tolérance	
Insulines					
Insuline					La posologie est déterminée de façon individuelle en fonction des besoins du patient

*: molécule non disponible en Tunisie

Posologie usuelle

Adaptation de la dose

Contre-indiqué

Tableau 9 : Adaptation de la posologie des antihyperglycémiant selon la fonction rénale

Recommandation :

Il est recommandé d'indiquer une insulinothérapie d'emblée à la découverte du DT2 en présence de :

- Signes cliniques d'insulinopénie (perte de poids involontaire, signes d'hypercatabolisme, exagération du syndrome polyuro-polydipsique, asthénie...).
- Décompensation métabolique (hyperglycémie marquée, cétose, acidocétose, état hyperosmolaire) [consensus d'experts, niveau 4].
- L'insulinothérapie initiale peut être également envisagée devant une HbA1c $\geq 10\%$ ou une glycémie à jeun $\geq 3\text{g/l}$. L'insulinothérapie pourra être transitoire ou définitive [consensus d'experts, niveau 4].

A l'initiation de l'insulinothérapie, une surveillance rapprochée est indiquée pour assurer une titration adéquate des doses d'insuline en se basant sur l'autosurveillance glycémique [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Un DT2 peut être révélé par une décompensation métabolique aiguë (hyperglycémie majeure avec ou sans hyperosmolarité, cétose, acidocétose). Dans ces situations, une insulinothérapie est indispensable (figure 2).

Une insulinothérapie initiale peut être également indiquée devant une HbA1c $\geq 10\%$ ou une glycémie à jeun $\geq 3\text{g/l}$ lors de la découverte du DT2 ⁽¹²⁴⁾.

En limitant la glucotoxicité, l'insuline permettra une récupération partielle de la fonction de la cellule β pancréatique. Ainsi, après la résolution de la décompensation métabolique et l'atteinte des objectifs glycémiques, le schéma thérapeutique peut être simplifié et l'insulinothérapie peut être arrêtée en fonction de l'évolution clinique et de l'HbA1c.

Le DT2 peut rester longtemps méconnu et n'est découvert qu'au stade d'insulinopénie. Des signes d'hypercatabolisme, une perte de poids involontaire et l'exagération du syndrome polyuro-polydipsique traduisent cette insulinopénie. Dans ce cas, l'insulinothérapie sera probablement définitive. De même, la présence d'une contre-indication aux antihyperglycémifiants non insuliniques au moment du diagnostic du DT2, impose le recours à l'insuline ⁽¹²⁴⁾.

2.2. Réévaluation et surveillance**Recommandation :**

Il est recommandé d'évaluer l'adhésion, la tolérance et l'efficacité du traitement prescrit chez le diabétique de type 2 de façon régulière tous les 3 mois ou plus souvent en cas de grand déséquilibre initial jusqu'à l'atteinte de la cible thérapeutique. La surveillance peut être plus espacée si les objectifs glycémiques sont atteints [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé d'ajuster le traitement (posologie, remplacement ou ajout d'antihyperglycémifiants) tous les 3 à 6 mois pour atteindre la cible thérapeutique et/ou réduire le risque d'évènements cardio-rénaux ou améliorer la tolérance thérapeutique [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'histoire naturelle du DT2 est caractérisée par un déclin progressif de la fonction β pancréatique, de sorte qu'un déséquilibre glycémique s'installe souvent avec le temps même si l'adhésion du patient au traitement est optimale. La prise en charge doit de ce fait être réactive car les besoins thérapeutiques peuvent augmenter avec la durée d'évolution de la maladie.

Si l'objectif de l'HbA1C n'est pas atteint ou maintenu avec la pharmacothérapie en cours, une intensification du traitement est souvent nécessaire. La recherche de la cause du déséquilibre aigu (telle qu'une infection, un accident cardiovasculaire aigu, une corticothérapie) et l'évaluation de l'observance thérapeutique doivent d'abord être effectuées.

Une modification du traitement peut s'avérer nécessaire s'il existe des obstacles importants à l'adhésion. Des ajustements de dose et/ou des médicaments antihyperglycémiant supplémentaires doivent être instaurés afin d'atteindre l'objectif de l'HbA1c dans les 3 à 6 mois, afin d'éviter l'inertie thérapeutique et gérer la progression continue de la maladie ⁽¹²⁵⁾. Des interventions visant l'adoption d'un comportement sain, y compris la diététique et l'activité physique, devraient continuer à être optimisées pendant que la pharmacothérapie est intensifiée.

La décision d'intensification du traitement antihyperglycémiant pour les patients qui n'atteignent pas les objectifs glycémiques ne doit pas être retardée. Il est important que cette décision soit discutée et partagée avec le patient.

Une méta-analyse d'efficacité comparative suggère que chaque nouvelle classe d'agent non insulinique ajouté au traitement initial avec la metformine abaisse généralement l'HbA1c d'environ 0,7 à 1,0 % ^(126,127) (tableau 8). L'effet optimal des différents médicaments non insulinqes est observé à partir de 3 mois de traitement. Il ne faut pas associer les sulfonylurées avec les glinides ni les inhibiteurs de la DPP-4 avec les GLP1-AR afin d'éviter le chevauchement de leurs actions (tableau 8).

2.3. Évaluation et adaptation du traitement chez les diabétiques de type 2

Recommandation :

Il est recommandé avant toute adaptation du traitement d'éduquer tout patient diabétique de type 2 sur l'importance de l'auto-surveillance glycémique [consensus d'experts, niveau 4] (Cf : autosurveillance)

Recommandation :

Il est recommandé chez les diabétiques de type 2 sous metformine (en dehors de toutes contre-indications ou intolérance) et nécessitant une adaptation du traitement afin d'améliorer l'équilibre glycémique, de choisir un antihyperglycémiant non insulinique en fonction des priorités cliniques de chaque patient (pour les considérations thérapeutiques et les précautions de prescription) [catégorie B, niveau 2].

- **Chez les diabétiques de type 2 ayant une MCV athérosclérotique documentée, à haut risque CV, de l'IC et/ou une maladie rénale chronique, un GLP1-AR ou un iSGLT-2 dont le bénéfice cardiovasculaire et /ou rénal a été démontré est recommandé [catégorie A, niveau 1]**
- **Si la réduction du risque d'hypoglycémie est prioritaire, les médicaments qui provoquent un moindre risque d'hypoglycémie : incrétines (inhibiteurs de la DPP-4 ou GLP1-AR), iSGLT-2 et acarbose sont recommandés [catégorie A, niveau 1]**
- **Si la perte de poids est prioritaire, un GLP1-AR et/ou un iSGLT-2 sont recommandés pour améliorer le contrôle glycémique car ils sont associés à une perte de poids [catégorie A, niveau 1]**
- **Le coût et l'accès aux soins doivent aussi être pris en considération pour le choix de l'agent antihyperglycémiant, dans une approche centrée sur le patient [consensus d'experts, niveau 4]**

Argumentaire

Le choix des médicaments à ajouter en cas de déséquilibre glycémique sera personnalisé en se basant sur un faisceau d'arguments qui comprend : les comorbidités du patient, ses préférences, le risque d'effets indésirables spécifiques à chaque médicament, la tolérance et le coût respectif des différents médicaments. Les comorbidités importantes à considérer pour le choix thérapeutique, sont les MCV athérosclérotique établies ou la présence d'indicateurs d'un haut niveau de risque CV évalué par le GLOBORISK (annexe 6), l'IC et la maladie rénale chronique (tableaux 9 et 10).

Terrain	Molécule recommandée	Bénéfice démontré
Antécédent de MCV athérosclérotique	Liraglutide, Dulaglutide*[catégorie A, niveau 1] (128,129) Sémaglutide* [catégorie B, niveau 2] (130) Canagliflozine*[catégorie B, niveau 1] (131) Empagliflozine [catégorie A, niveau 1] (132)	Réduction des événements CV majeurs
IC (FEVG<40%) et DFG _e > 30 ml/min/1,73 m ²	Empagliflozine [catégorie A, niveau 1] (133) Dapagliflozine [catégorie A, niveau 1] (134) Canagliflozine* [catégorie A, niveau 1] (133)	Réduction du risque d'hospitalisation pour IC et du risque de décès d'origine CV
MRC et DFG _e >30 ml/min/ 1,73 m ²	Empagliflozine, Dapagliflozine [catégorie A, niveau 1] (133) Canagliflozine*[catégorie A, niveau 1] (135)	Réduction du risque de progression de la néphropathie

*Molécules non commercialisées en Tunisie

Tableau 10 : Molécules anti hyperglycémiantes associées à un bénéfice cardiovasculaire ou rénal démontré

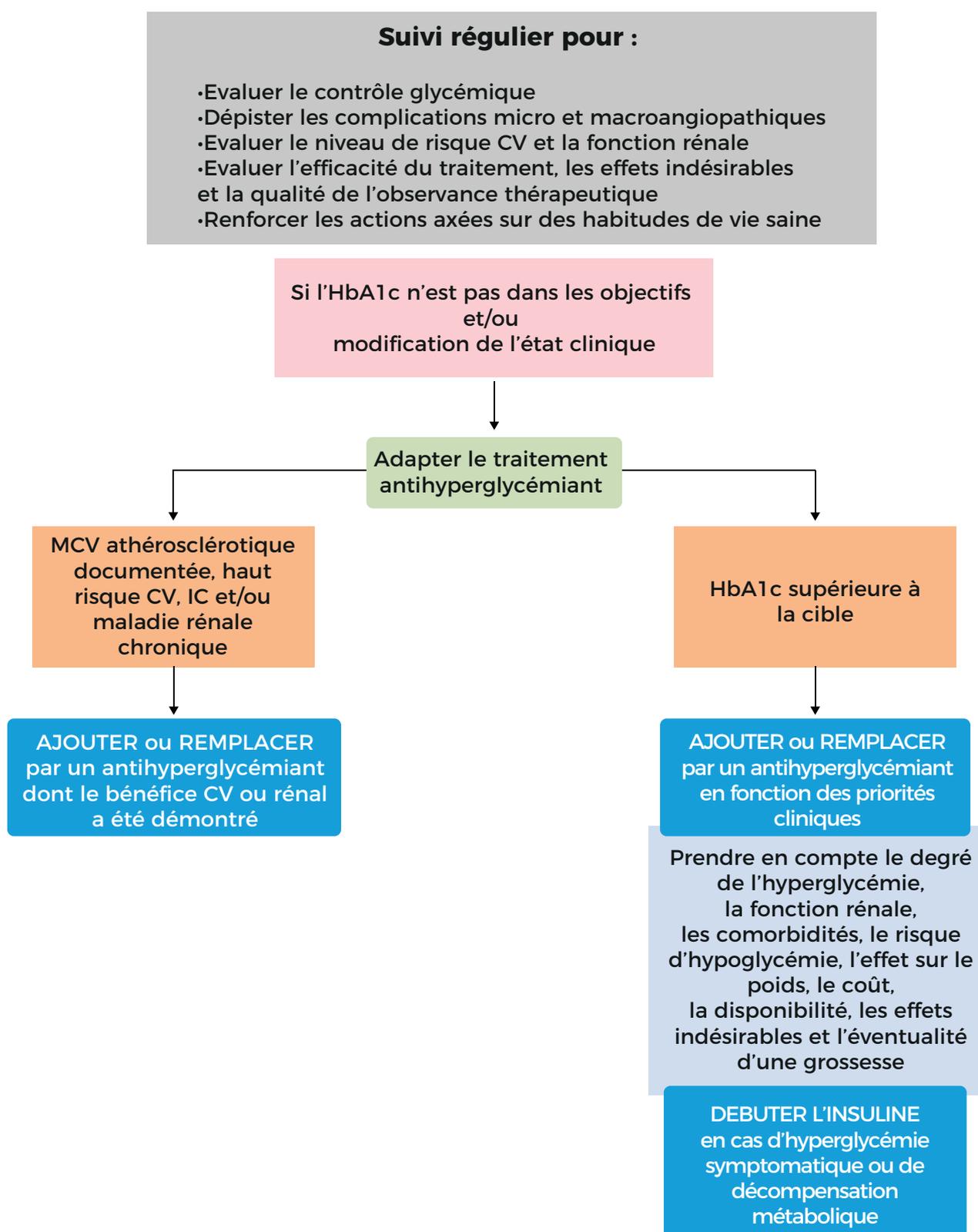


Figure 3 : Evaluation et adaptation du traitement du diabète de type 2

2.4. Instauration d'un traitement par l'insuline chez les diabétiques de type 2

Recommandation :

Chez les diabétiques de type 2 qui n'atteignent pas les cibles glycémiques avec leurs association d'antihyperglycémiant, l'introduction d'une insuline basale est recommandée [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est recommandé, à l'initiation d'une insulinothérapie de maintenir la metformine, d'arrêter les sulfamides, de considérer l'arrêt ou le maintien des autres antihyperglycémiant (iSGLT-2, iDPP-4, GLP1-AR) en fonction du terrain et du risque d'hypoglycémie

Argumentaire :

Le déclin progressif de la cellule β pancréatique, conduit à un échec du traitement antihyperglycémiant non insulinique nécessitant l'introduction d'une insuline basale. L'insulinothérapie basale comprend des injections d'analogues d'insuline à action prolongée ou des injections d'insuline humaine intermédiaire (NPH), une ou deux fois par jour pour le contrôle glycémique basal.

Lors de l'instauration d'une insuline basale, il convient de maintenir le traitement par la metformine en dehors de toutes contre-indications. Les sulfamides doivent être arrêtés en raison du risque hypoglycémiant. Pour les autres antihyperglycémiant (iSGLT-2, iDPP-4, GLP1-AR) le maintien ou l'arrêt est fonction du terrain et du risque d'hypoglycémie.

Lorsque les antihyperglycémiant non insuliniques sont arrêtés et que l'insuline est utilisée seule^(136,137), une seule injection de la NPH⁽¹³⁸⁾ ou un analogue de l'insuline à action prolongée (insuline glargine U-100, insuline glargine U-300, insuline détémir ou insuline dégludec)^(139,140) doivent être introduits et titrés en se basant sur l'autosurveillance glycémique préprandiale.

Les biosimilaires de l'insuline glargine peuvent être une option thérapeutique sûre et efficace⁽¹⁴¹⁾. Elles peuvent aider à réduire le coût de l'insulinothérapie.

Recommandation :

Chez les adultes diabétiques de type 2 avec un risque majeur d'hypoglycémie traités avec de l'insuline basale :

- Les analogues de l'insuline basale sont recommandés plutôt que l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne et symptomatique [catégorie A, niveau 1].
- Les analogues de l'insuline basale de 2^{ème} génération devraient être suggérés à la place des autres analogues de l'insuline basale pour réduire le risque d'hypoglycémie globale et nocturne chez les diabétiques ayant au moins un FDR d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2] et chez les diabétiques présentant un risque CV élevé [catégorie C, niveau 3].

Argumentaire :

L'utilisation d'analogues de l'insuline basale chez les patients déjà sous antihyperglycémiant réduit le risque relatif d'hypoglycémie symptomatique et nocturne par rapport au traitement par l'insuline NPH^(140,142-148).

Les méta-analyses indiquent une réduction relative de 0,89 (IC à 95 % 0,83-0,96) et 0,63 (IC à 95 % 0,51-0,77) pour l'hypoglycémie symptomatique et pour l'hypoglycémie nocturne⁽¹⁴⁸⁾ ; et des taux de 26 % contre 34 % et de 13 % contre 22 % pour au moins un évènement hypoglycémique symptomatique et nocturne avec un

analogue contre NPH ⁽¹⁴⁹⁾. L'insuline dégludec a été associée à des taux plus faibles d'hypoglycémie globale et nocturne par rapport à la glargine U-100 ^(139,150,151).

L'essai SWITCH 2 a conclu que l'insuline dégludec était associée à un taux significativement plus faible d'épisodes hypoglycémiques symptomatiques globaux comparée à l'insuline glargine U-100 avec ou sans antihyperglycémiant non insulinique. Les proportions de patients présentant des épisodes hypoglycémiques étaient de 9,7 % et 14,7 % pour l'insuline dégludec et la glargine U-100, respectivement ⁽¹⁵²⁾.

L'essai DEVOTE a randomisé des patients atteints de DT2 à haut risque de MCV pour recevoir l'insuline dégludec ou la glargine U-100, et n'a trouvé aucune différence dans le critère de jugement principal des événements CV, mais une diminution significative des hypoglycémies sévères avec dégludec (4,6 %) par rapport à glargine U-100 (6,6 % ; odds ratio : 0,73 ; $p < 0,001$ ⁽¹⁵⁰⁾. L'insuline dégludec et la glargine U-300 sont associées à un moindre risque hypoglycémique par rapport à la glargine U-100 chez les patients à haut risque d'hypoglycémie et/ou de MCV ⁽¹⁵³⁾. L'efficacité et les taux d'hypoglycémie sont similaires entre la glargine U-100 et le détémir ⁽¹⁵⁴⁾.

Recommandation :

Chez les diabétiques de type 2 sous insuline basale, les doses doivent être ajustées, ou bien des antihyperglycémiantes doivent être ajoutés si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes.

- **Il est recommandé d'ajouter un GLP1-AR ou un iSGLT-2 avant d'intensifier l'insulinothérapie par des injections d'insuline en bolus pour assurer un contrôle de la glycémie avec des bienfaits potentiels de perte de poids et de réduction du risque d'hypoglycémie [catégorie A, niveau 1].**
- **La prise d'un inhibiteur de la DPP-4 devrait être suggérée pour améliorer le contrôle de la glycémie sans risque supplémentaire de prise de poids ou d'hypoglycémie, par rapport à l'ajout d'insuline en bolus [catégorie B, niveau 2].**
- **En présence de signes d'insulinopénie une insuline à action rapide est recommandée [consensus d'experts, niveau 4]**

Argumentaire :

Au cours de la progression du DT2, les besoins en insuline augmenteront probablement et des doses plus élevées d'insuline basale (analogues à action intermédiaire ou à action prolongée) pourraient être nécessaires. Les inhibiteurs de la DPP-4, les GLP1-AR et les iSGLT-2 se sont avérés efficaces pour maîtriser la glycémie lorsqu'ils sont associés à l'insulinothérapie ^(150,155,156).

Une méta-analyse a montré que l'ajout d'un GLP1-AR à l'insuline basale entraîne une plus grande réduction de l'HbA1C, une perte de poids et moins d'hypoglycémie par rapport à l'ajout d'un bolus d'insuline ⁽¹⁴⁹⁾. Un GLP1-AR doit donc être envisagé avant l'insuline en bolus comme traitement d'appoint chez les patients sous insuline basale (avec ou sans autres agents) qui nécessitent une intensification du traitement antihyperglycémiant en tenant compte de la disponibilité du médicament et des ressources financières du patient.

Recommandation :

Il est suggéré d'associer à l'insuline basale les analogues de l'insuline à action rapide à la place de l'insuline humaine à action rapide afin d'éviter le risque d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2].

Argumentaire :

Si le contrôle glycémique est non atteint avec des schémas thérapeutiques qui incluent de l'insuline basale avec les autres antihyperglycémiant non insuliniques, un bolus d'insuline au moment des repas (analogues à action courte ou rapide) peut être ajouté. Généralement, une fois qu'un schéma thérapeutique intensifié basal bolus ou prémixé est instauré les sécrétagogues d'insuline, tels que les sulfonyles et les méglitinides, doivent être interrompus.

Des taux d'hypoglycémie plus faibles ont été observés dans certaines études chez des patients atteints de DT2 traités avec des analogues de l'insuline à action rapide (insuline asparte, insuline lispro, insuline glulisine) par rapport à ceux traités avec de l'insuline à action courte ⁽¹⁴²⁾.

Recommandation :

Il est recommandé d'introduire progressivement l'insuline en bolus, après arrêt des sulfamides, en commençant par un schéma basal plus (une injection de bolus) puis basal plus-plus (deux injections de bolus) afin d'obtenir une réduction similaire du taux d'HbA1c, tout en minimisant le risque d'hypoglycémie comparativement au schéma basal bolus d'emblée [catégorie B, niveau 2].

Argumentaire :

L'insuline en bolus doit être initiée en utilisant une approche progressive (en commençant par une injection au repas le plus hyperglycémiant et des injections supplémentaires au moment des autres repas, à des intervalles de 3 mois si nécessaire). En effet, cette approche s'est avérée aussi efficace pour abaisser l'HbA1c qu'un schéma basal-bolus complet, et était associée à un risque moindre d'hypoglycémie et à une plus grande satisfaction des patients après 1 an ^(140,154,155).

Une méta-analyse a comparé les schémas d'insuline basal-bolus et biphasique, et a constaté que les deux approches sont tout aussi efficaces pour réduire l'HbA1c, avec des effets comparables sur le risque d'hypoglycémie et le poids, bien que les schémas basal-bolus aient été légèrement plus efficaces chez les patients atteints de DT2 déjà sous insuline ⁽¹⁵⁹⁾.

Recommandation :

Il est suggéré de prescrire les analogues de l'insuline prémixée ou le schéma basal-bolus pour les patients chez qui les antidiabétiques oraux avec ou sans insuline basale n'ont pas permis d'atteindre l'équilibre glycémique optimal [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'intensification de l'insulinothérapie dans le DT2 se résume généralement à deux alternatives : le schéma basal-bolus ou les insulines prémixées. Ces deux protocoles donnent des résultats comparables en termes de contrôle glycémique. Le choix de l'un ou de l'autre doit donc se faire en accord avec le patient, en fonction de son mode de vie, de ses besoins, de ses aptitudes et de ses préférences.

Une méta-analyse de 13 études randomisées contrôlées incluant au total 5 255 patients diabétiques de type 2 (16 à 60 semaines) et comparant ces deux schémas a démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre ces deux modes d'intensification en termes d'HbA1c, du taux d'hypoglycémies, de prise de poids et de dose d'insuline, malgré la grande complexité et le nombre d'injections important pour le schéma basal bolus mais une meilleure flexibilité par rapport aux repas (leurs horaires et leur composition) ⁽¹⁶⁰⁾.

Une autre étude a comparé l'intensification du traitement chez des patients diabétiques de type 2 sous insuline glargine, soit par insuline glargine + insuline glulisine, soit par insuline asparte biphasique (BIAsp 30) sur 24 semaines ⁽¹⁶¹⁾. Elle a montré des résultats similaires, ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement concernant le nombre de patients répondeurs (respectivement 20,6 % et 27,9 % dans les groupes basal-plus et prémix atteignant un taux d'HbA1c < 7 % ; p = 0,12), la prise de poids (2,06 vs 2,50 kg ; p = 0,2), la qualité de vie et l'état de santé général.

Le taux d'hypoglycémie était comparable dans les deux groupes, avec cependant un pourcentage plus élevé d'hypoglycémies nocturnes dans le groupe basal plus par rapport au groupe BIAsp 30 (respectivement 5,7 et 3,6 événements/patient-année ; p = 0,02). Downie et al. ont mis en évidence une efficacité et une sécurité similaires entre les deux schémas prémix et basal-bolus en intensification après échec d'une basale ⁽¹⁶²⁾.

L'insuline coformulation (IDeg/Asp) est une insuline soluble constituée d'insuline dégludec, insuline basale, et d'insuline asparte, insuline prandiale d'action rapide dans un rapport de 70/30 permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline, à condition qu'elle soit administrée au moment du ou des repas principaux ⁽¹⁶³⁾.

L'ADA 2023 ⁽¹²⁴⁾ propose le schéma d'intensification par insuline prémix analogue (à 2 ou 3 injections) au même titre que le protocole basal-plus/ basal-bolus chez tout diabétique de type 2 non équilibré par une insuline basale (deux insulines NPH ou analogue lent d'insuline).

En cas d'intensification par insuline prémix il faut arrêter l'insuline basale.

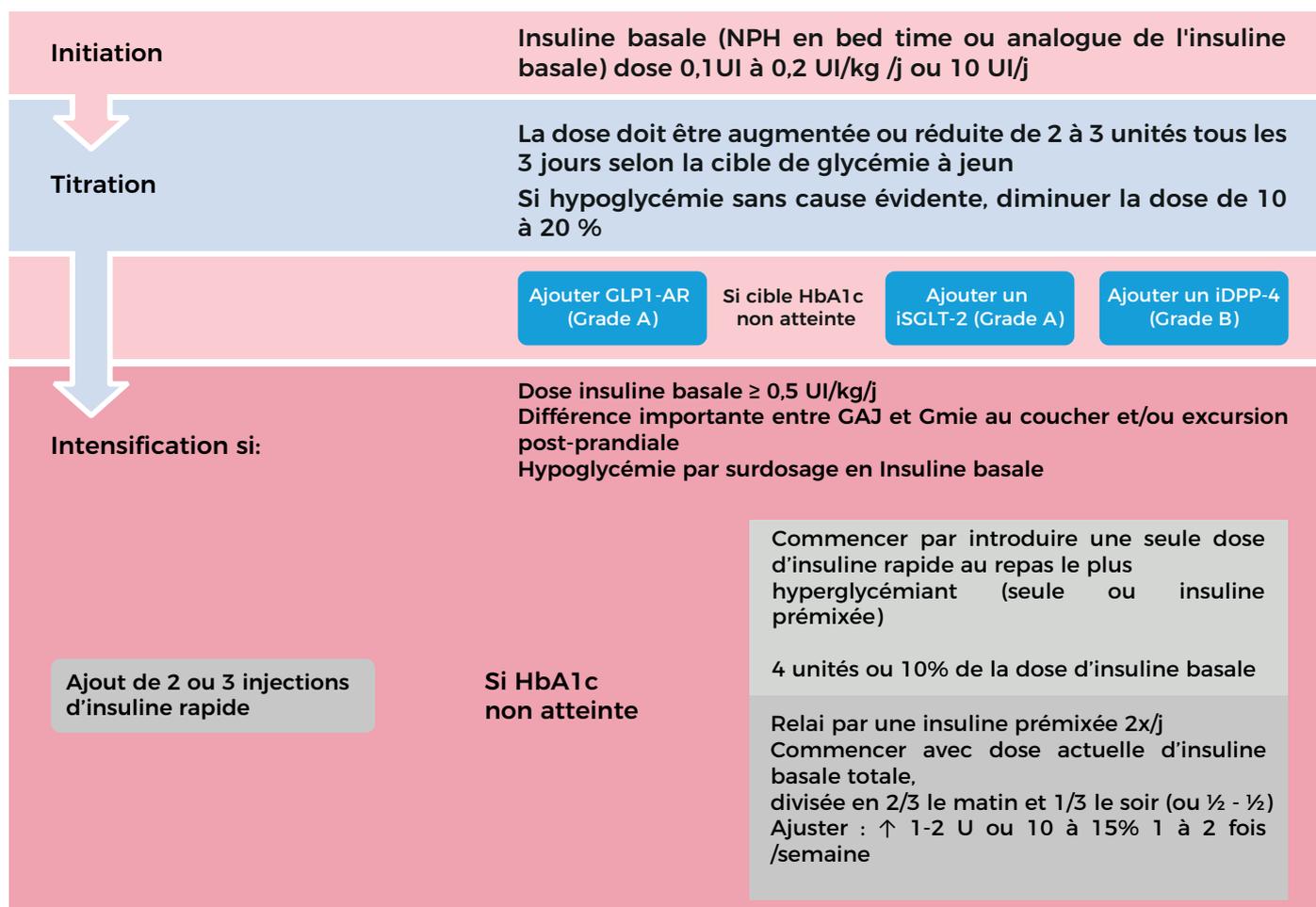


Figure 4 : Protocole de l'initiation et de l'intensification d'une insulinothérapie chez le diabétique de type 2

Recommandation :

Il est recommandé que tous les patients atteints de DT2 sous insuline ou insulinosécréteurs bénéficient d'une éducation concernant l'importance de l'autosurveillance glycémique ; la prévention, le diagnostic et le traitement d'une hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

- Il est suggéré d'adapter temporairement le traitement pharmacologique lors de maladies aiguës ou au moment de certaines explorations radiologiques
- Il est suggéré que la metformine et les iSGLT-2 soient temporairement arrêtés pendant les maladies aiguës qui sont associées à un risque de déshydratation ou lors d'interventions (chirurgicale ou examen radiologique avec injection de produit de contraste) associées à un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë [consensus d'experts, niveau 4]
- Il est suggéré que l'insuline rapide et les insulinosécréteurs soient réduits ou arrêtés temporairement en cas de réduction des apports alimentaires afin de diminuer le risque d'hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4]
- En cas de jeûne prolongé (ramadan ou jeûne intermittent) autorisé par le médecin traitant, des adaptations posologiques doivent être réalisées en accord avec le patient.

Argumentaire :

De multiples études et méta-analyses indiquent que l'incidence d'acidose lactique sous metformine est très faible et soulignent le rôle des comorbidités^(164,165). La description dans les registres de quelques cas d'acidose lactique après injection de PCI chez les patients déshydratés sans autres FDR identifiés d'acidose lactique amène à recommander chez les diabétiques le respect strict des règles d'hydratation et ce, même si le risque semble faible⁽¹⁶⁶⁾.

L'European Society of Urogenital Radiology (ESUR) suggère que la metformine peut être poursuivie si le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur à 30 ml/min/1,73 m², sous réserve de s'assurer de la bonne hydratation du patient⁽¹⁶⁷⁾.

Il convient de suspendre la metformine le jour d'un examen avec PCI et de la reprendre 48 heures plus tard en cas :

- de voie intra-artérielle de 1^{er} passage
- et de voie veineuse ou intra artérielle de 2^{ème} passage.

Les facteurs prédisposant à l'acidose lactique associée à la metformine se résument à toute situation aiguë ou chronique provoquant une hypoperfusion tissulaire. Les principales situations à risque sont la dysfonction rénale, la maladie hépatique, l'abus aigu ou chronique d'alcool, l'insuffisance respiratoire, l'IC décompensée, l'IDM récent, l'acidocétose diabétique (ACD), les antécédents personnels d'acidose lactique de toute origine, la déshydratation, les infections, l'état de choc et l'usage de produits de contraste iodés⁽¹⁶⁸⁾.

En cas de jeûne prolongé (ramadan ou jeûne intermittent), des adaptations posologiques doivent être réalisées⁽¹⁶⁹⁾

Recommandation :

- **Il est suggéré que les iSGLT-2 soient temporairement arrêtés avant toute intervention chirurgicale majeure ainsi qu'en présence d'une infection aiguë et d'une maladie grave pour réduire le risque d'acidocétose euglycémique [consensus d'experts, niveau 4].**
- **Il convient de porter une attention particulière à ce risque chez les sujets suivants un régime alimentaire pauvre en glucides ou ayant une carence insulinique [consensus d'experts, niveau 4].**

Argumentaire :

L'incidence des acidocétoses euglycémiques survenant sous iSGLT-2 est très faible allant de 0,09% à 0,5% selon les essais d'événements CV et rénaux menés. Cette complication survient essentiellement dans des conditions associées à un déficit en insuline ou en hydrates de carbone⁽¹⁷⁰⁾. Lors de l'instauration d'un iSGLT-2, chez un patient diabétique de type 2 sous insuline, il ne faut pas réduire de façon trop drastique les doses d'insuline.

La période post-opératoire représente également une période particulièrement critique. Ainsi, la FDA recommande depuis mars 2020 l'arrêt des iSGLT-2 trois ou quatre jours (3 jours pour la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine ; 4 jours pour l'ertugliflozine) avant une chirurgie sous anesthésie générale. La reprise des iSGLT-2 est autorisée lorsque la période aiguë est passée et que le patient peut s'alimenter et s'hydrater à nouveau correctement. Lorsqu'une acidocétose est suspectée, le traitement par iSGLT-2 doit être tout de suite arrêté.

La reprise du traitement chez les patients ayant présenté une acidocétose sous iSGLT-2 n'est pas recommandée, sauf si un facteur déclenchant est identifié et corrigé ^(170,171). Les facteurs favorisant l'acidocétose euglycémique sont résumés dans le tableau 11 ⁽¹⁷⁰⁾.

Réduction de la dose d'insuline, déficit relatif en insuline
Diminution des apports caloriques secondaire à une maladie aiguë
Jeûne prolongé ou activité physique prolongée
Pathologie pancréatique induisant un déficit en insuline (antécédent de pancréatite, chirurgie pancréatique)
Chirurgie
Abus d'alcool

Tableau 11 : Facteurs favorisant l'acidocétose euglycémique chez les patients sous iSGLT-2

IV. Prescriptions hygiéno-diététiques et autres mesures thérapeutiques

1. Thérapie nutritionnelle

Recommandation :

Il est suggéré de dispenser aux patients diabétiques des conseils nutritionnels pouvant être assurés par un(e) diététicien(e) afin d'améliorer leur taux d'HbA1c [catégorie B, niveau 2] et réduire le nombre des hospitalisations [catégorie C, niveau 3].

Recommandation :

Il est suggéré que des conseils nutritionnels soient donnés sous forme de séances en petits groupes homogènes ou de séances individuelles [catégorie B, niveau 2].

L'éducation en groupe doit se conformer aux principes d'éducation des adultes en incluant des activités interactives, la résolution de problèmes, des jeux de rôles et des discussions de groupe [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est recommandé de mettre en place un programme d'interventions énergiques axé sur l'adoption de comportements sains comprenant une modification du régime alimentaire et une augmentation du niveau d'activité physique pour obtenir une perte de poids, améliorer l'équilibre glycémique, réussir le sevrage tabagique et réduire le risque CV [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est recommandé chez les patients diabétiques avec un surpoids ou une obésité, de suivre un régime alimentaire hypocalorique équilibré afin d'obtenir une perte de poids adéquate et la maintenir [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Chez les patients adultes diabétiques, il est suggéré de répartir les macronutriments, en pourcentage de l'apport énergétique total (AET). Il peut aller de 45% à 55% pour les glucides, de 12% à 15% pour les protéines et de 30% à 35% pour les lipides, de façon à permettre l'individualisation de la thérapie nutritionnelle selon les préférences et les objectifs thérapeutiques du patient [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Pour réduire le risque CV chez les diabétiques, il est recommandé de limiter la consommation d'acides gras trans industriels (moins de 1% de l'AET) et d'acides gras saturés athérogènes (moins de 7% de l'AET) en privilégiant la consommation des acides gras polyinsaturés, particulièrement de sources combinées d'oméga-3 et d'oméga-6 (6 à 8% de l'AET), et des acides gras monoinsaturés (15% de l'AET) et des glucides à faible et à moyen indice glycémique [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est suggéré que les patients diabétiques limitent leur consommation d'aliments à indice glycémique élevé à moins de 10% de l'AET quotidien et privilégient les aliments à faible ou moyen indice glycémique afin de garantir l'équilibre glycémique, lipidique et pondéral [catégorie C, niveau 3].

Recommandation :

Il est suggéré que les patients diabétiques choisissent des sources alimentaires de glucides avec un faible indice glycémique et une faible charge glycémique pour optimiser l'équilibre glycémique [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est suggéré que les patients diabétiques consomment idéalement 15 g de fibres alimentaires par jour par 1000 kcals ingérées, dont la moitié doit être consommée sous forme de fibres solubles, afin d'améliorer l'équilibre glycémique et le taux de LDL cholestérol [catégorie C, niveau 3].

Recommandation :

Le régime méditerranéen est recommandé chez tout patient diabétique de type 2.

Ce régime réduit le risque d'événements CV majeurs [catégorie A, niveau 1], et améliore le contrôle glycémique [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

D'autres régimes peuvent être envisagés chez les patients diabétiques de type 2 en tenant compte de leurs habitudes et préférences alimentaires [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est suggéré que les patients diabétiques respectent la régularité des horaires ainsi que l'espacement des repas pour optimiser l'équilibre glycémique, en fonction du type de traitement [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé d'informer les patients diabétiques traités par l'insuline et/ou un insulinosécréteur, du risque d'hypoglycémie et de les éduquer sur les actions préventives de l'hypoglycémie telles que l'apport en glucides et/ou l'ajustement des doses d'insuline et l'autosurveillance glycémique [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

1.1 Apport énergétique

L'AET doit correspondre aux objectifs pondéraux (pour prévenir toute prise de poids ultérieure, atteindre et maintenir à long terme un poids cible et prévenir la reprise pondérale) ^(172-174,60).

1.2 Macronutriments

Les patients diabétiques de type 2 doivent suivre une alimentation variée et équilibrée. Les prescriptions nutritionnelles varient en fonction des habitudes et des préférences du patient ^(172-174,60).

➡ **Glucides**

Le pourcentage de l'apport énergétique quotidien total provenant des glucides doit être $\geq 40-45\%$ ⁽¹⁷⁵⁾. Selon l'IMNA, si les glucides proviennent d'aliments à faible indice glycémique (IG) et à forte teneur en fibres, ils peuvent représenter jusqu'à 60% de l'apport énergétique total, et améliorer la glycémie et le bilan lipidique

chez les adultes atteints de DT2 ⁽¹⁷⁶⁾.

Des revues systématiques et des méta-analyses d'études contrôlées sur les régimes pauvres en glucides (de 4% à 45% de l'apport énergétique quotidien total) n'ont pas montré qu'ils permettaient une amélioration continue du taux d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 lorsqu'ils ont été comparés aux régimes témoins ^(177,178). Pour ce qui est de la perte de poids, les régimes pauvres en glucides ne procurent aucun avantage significatif à court terme aux patients diabétiques de type 2 ^(177,178). De plus, ce type de régime ne semble comporter aucun avantage à long terme. Enfin, les régimes alimentaires à très faible teneur en glucides ont des effets cétogènes qui peuvent entraîner une acidocétose diabétique euglycémique en particulier chez les patients insulino-traités ou sous iSGLT-2 ⁽¹⁷⁹⁾.

Les apports en glucides recommandés doivent être essentiellement sous forme de glucides complexes (oligo et polysaccharides), représentant 40 à 45% de l'AET. Les glucides simples ou sucres (mono et disaccharides) ne doivent pas dépasser 10% de l'AET. En effet, un apport excessif en fructose et en sucrose est responsable d'hypertriglycéridémie ⁽¹⁸⁰⁾.

En fait, il semble plus important de tenir compte des sources alimentaires de sucres que plutôt du type de sucre lui-même. En effet, plusieurs études menées auprès de sujets diabétiques ou non et ayant comparé les niveaux les plus élevés de consommation de boissons sucrées aux plus faibles, a révélé l'existence d'un effet néfaste de la consommation de boissons sucrées sur le risque d'HTA et de maladies coronariennes ^(181,182). Ces différences sont plus évidentes lorsque les boissons sucrées représentent plus de 10% de l'AET ^(181,182). Il est possible que cet effet néfaste soit propre aux boissons sucrées, puisque celui-ci n'a pas été établi avec les sucres totaux et les sucres présents dans les fruits, les grains et les produits laitiers ⁽¹⁸³⁻¹⁹⁴⁾.

Indice et charge glycémiques :

Pour réduire la réponse glycémique à l'ingestion d'aliments, il faut remplacer les glucides dont l'IG est élevé par des glucides dont l'IG est faible ou moyen. Les diabétiques doivent privilégier la consommation des glucides à IG bas et moyen afin de limiter les excursions glycémiques post-prandiales ⁽⁶⁰⁾. L'International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values fournit une liste détaillée des IG par catégories d'aliments ⁽¹⁹⁵⁾. La CG est également importante à considérer dans la prise en charge nutritionnelle du patient diabétique car elle permet d'éviter les interdits alimentaires qui sont généralement source de frustrations chez ces patients. Grâce à la notion de la CG, le patient apprend qu'un aliment à fort IG consommé en petites quantités n'a pas le même impact qu'un aliment de fort IG consommé en grandes quantités. La CG recommandée chez le patient diabétique doit être basse et moyenne ⁽¹⁹⁶⁾.

Des revues systématiques et des méta-analyses d'études sur des interventions visant à remplacer les aliments à IG élevé par des aliments à IG faible ont montré une amélioration significative de l'équilibre glycémique en deux semaines à six mois chez les patients diabétiques de type 2 ⁽¹⁹⁷⁻²⁰²⁾. Cette stratégie alimentaire a aussi permis d'améliorer la glycémie postprandiale et de réduire le taux de la protéine C réactive ultra-sensible après un an chez les diabétiques de type 2 ⁽¹⁹¹⁾ et d'améliorer le taux de cholestérol total après 2 à 24 semaines chez les sujets diabétiques ou non. Par ailleurs, une revue systématique et une méta-analyse d'études de cohortes prospectives chez des diabétiques, ont révélé que les régimes se basant sur des aliments à CG et à IG élevés sont associés à une incidence accrue de MCV, comparés aux régimes à base d'aliments à faibles indice et CG. Ceci a été observé plus souvent chez les femmes que chez les hommes sur une période de 6 à 25 ans ⁽²⁰³⁾.

➡ Lipides

Selon les recommandations de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES), les lipides représentent 30 à 35% de l'AET dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Il a été démontré qu'il faut accorder une attention plus importante à la qualité qu'à la quantité des matières grasses (type d'acides gras) ⁽¹⁷⁶⁾.

Les apports en acides gras saturés athérogènes (acide laurique, myristique et palmitique) et les acides gras trans industriels athérogènes ne doivent pas dépasser respectivement 7% et 1% de l'AET. Les acides gras monoinsaturés qui ont un rôle antiathérogène et doivent constituer autour de 15% de l'AET. Ils sont représentés essentiellement par l'oméga 9 qu'on retrouve en particulier dans l'huile d'olive. Les acides gras polyinsaturés, qui sont des acides gras essentiels et qui ont un rôle antiathérogène et antioxydant, doivent représenter 6 à 8% de l'AET avec un rapport oméga 6/oméga 3 compris entre 1 et 5. Les dérivés de l'oméga 3 doivent être apportés autour de 250 mg par jour chacun (acide eicosapentaénoïque et acide docosahexaénoïque). Enfin, l'apport en cholestérol alimentaire recommandé est < 300 mg/j et en phytostérols ≥ 3g/j ⁽¹⁷⁶⁾.

Les prescriptions hygiéno-diététiques des lipides dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire sont disponibles dans le guide Tunisien de l'INEAS intitulé « Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire » ⁽²⁰⁴⁾.

Par ailleurs, des analyses de cohortes prospectives ont montré qu'une consommation plus élevée de poisson gras (sources d'oméga 3), passant d'une à trois portions par mois à au moins deux portions par semaine, a été associée à une réduction du risque de maladies coronariennes ⁽²⁰⁵⁾ et de néphropathie diabétique ⁽²⁰⁶⁾. Cependant, ces effets bénéfiques n'ont pas été retrouvés en cas de supplémentation en oméga 3 ⁽²⁰⁷⁻²¹¹⁾.

➡ Protéines

Selon les recommandations de l'ANSES, les apports en protéines chez le patient diabétique ne diffèrent pas de ceux d'un non diabétique et représentent 12 à 15% de l'AET dans le cadre d'une alimentation équilibrée, soit 0,8 à 1 g/ kg/ j chez les patients adultes ⁽¹⁷⁶⁾. Ces apports peuvent être augmentés dans certains régimes hypocaloriques chez les patients diabétiques de type 2 obèses ⁽²¹¹⁾. En cas de diabète compliqué de néphropathie diabétique, les apports en protéines ne doivent pas excéder 0,8 g/ kg/ j, puisque cet apport a été associé à une réduction du risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité chez les patients diabétiques atteints de néphropathie, ainsi qu'à une amélioration de leur albuminurie et de leur taux d'HbA1c ^(212,213).

Les apports en protéines doivent essentiellement être d'origine végétale à 75%. En effet, il a été démontré que la qualité des protéines était un aspect aussi important à considérer que la quantité. Une revue systématique et une méta-analyse incluant des études contrôlées et randomisées ont révélé que la substitution des protéines animales par des protéines végétales avait amélioré la glycémie et l'insulinémie à jeun et le taux d'HbA1c chez des diabétiques après un suivi médian de 8 semaines ⁽²¹⁴⁾.

1.3 Fibres alimentaires

Selon l'ANSES, les apports recommandés en fibres alimentaires chez un adulte sont de 15g pour 1000 kcal ingérées, soit 30 g/j pour un régime de 2000 kcal. La moitié des fibres doit être de nature soluble et l'autre moitié insoluble ⁽¹⁷⁶⁾. Les fibres ont un effet satiétogène, qui permet de contribuer à la perte pondérale. Les autres bienfaits des fibres dépendent de leur type. Les fibres solubles ont essentiellement des effets métaboliques en améliorant le profil glycémique et lipidique des patients diabétiques. Quant aux fibres insolubles, elles n'ont pas d'effet métabolique évident mais elles permettent de lutter contre la constipation et de protéger contre le cancer colorectal ^(176,215).

Des revues systématiques et des méta-analyses ont montré que la consommation de différentes sources de fibres solubles améliore l'équilibre glycémique et le bilan lipidique ^(215,216). Des études contrôlées randomisées chez des patients diabétiques n'ont pas montré que les fibres insolubles procurent des bienfaits semblables sur le plan métabolique, hormis leur rôle dans la formation du bol fécal ⁽²¹⁵⁻²¹⁷⁾. Une revue systématique et une méta-analyse d'études de cohortes prospectives menées auprès de sujets diabétiques et non diabétiques n'ont révélé aucune différence quant à la réduction du risque CV entre les types de fibres (insolubles et solubles) et les sources de fibres (céréales, fruits, légumes) ^(218,219). Compte tenu de cette incertitude, la consommation de différentes sources de fibres semble être la stratégie idéale ⁽²¹⁵⁾.

1.4 Régimes particuliers

Différents régimes alimentaires ont fait l'objet d'études chez des sujets diabétiques et prédiabétiques. Les habitudes, les préférences et les objectifs thérapeutiques de chaque patient influent sur la décision d'opter pour l'un ou l'autre de ces régimes.

➡ Régime méditerranéen

Le régime méditerranéen est un régime basé sur la consommation de produits végétaux. Il comprend généralement une grande consommation de fruits, de légumes, de légumineuses, de noix, de graines, de céréales et de grains entiers, une consommation modérée à élevée d'huile d'olive (comme principale source de matières grasses), une consommation faible à modérée de produits laitiers, de poissons et de volailles, une faible consommation de viande rouge ^(220,221).

Des revues systématiques et des méta-analyses d'études contrôlées et randomisées ont montré que le régime de type méditerranéen améliore l'équilibre glycémique ainsi que la PAS, le CT, le HDL cholestérol, le rapport CT/HDL et les triglycérides chez les diabétiques de type 2 ⁽²²²⁻²²⁴⁾.

Après 8 ans, un régime de type méditerranéen faible en glucides a réduit le taux d'HbA1c et a retardé le recours au traitement antihyperglycémiant, comparativement à un régime faible en lipides, chez des patients en surpoids récemment diagnostiqués diabétiques de type 2 ⁽²²⁵⁾.

L'étude PREDIMED (The Prevencion con Dieta Mediterranea) menée dans plusieurs centres en Espagne, qui visait à comparer l'efficacité du régime méditerranéen, lorsqu'on y ajoutait de l'huile d'olive extra-vierge ou un mélange de noix, à celle d'une alimentation faible en matières grasses de l'American Heart Association (AHA) dans la prévention des événements CV majeurs chez 7 447 participants présentant un risque CV élevé (dont 3 614 participants, soit 49 %, atteints de DT2), a été interrompue prématurément en raison de l'obtention de résultats particulièrement probants comparés à ceux du groupe contrôle ⁽²²⁶⁾. Les deux types de régime méditerranéen ont montré une réduction d'environ 30% du nombre d'événements CV majeurs. Aucune différence n'a été observée entre les sous-groupes de participants, atteints de diabète ou non, sur une période de suivi médiane de 4,8 ans ⁽²²⁶⁾. Toujours dans le cadre de l'étude PREDIMED, le groupe ayant consommé de l'huile d'olive extra-vierge et celui ayant consommé un mélange de noix présentaient chacun une diminution du risque de rétinopathie. Aucun effet sur la néphropathie n'a été constaté ⁽²²⁷⁾.

Le consensus d'experts Tunisiens recommande le régime méditerranéen.

➡ Régimes végétariens et végétaliens

Un régime végétalien faible en matières grasses s'est révélé aussi bénéfique que le régime classique proposé par le guide alimentaire de l'ADA pour assurer une perte de poids et améliorer la GAJ et les taux de lipides pendant 74 semaines chez des adultes atteints de DT2 ⁽²²⁸⁾. Par ailleurs, une revue systématique et une méta-analyse d'études de cohortes prospectives et d'études observationnelles transversales ont indiqué que les régimes végétariens diminuaient le risque d'événements coronariens non fatals et de mortalité d'origine coronarienne ⁽²²⁹⁾.

Pour les patients diabétiques de type 2 désireux de suivre ces régimes végétariens et végétaliens, ils doivent être prévenus du risque de certaines carences nutritionnelles (telles que le fer et la vitamine B12 et les acides aminés essentiels) et des précautions doivent être prises pour les éviter ⁽²³⁰⁾.

➡ Régime DASH

Les stratégies diététiques visant à réduire la pression artérielle ont mis l'accent sur la réduction de la consommation de sel et le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ^(231,232)

Une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés et randomisés ont révélé que, en plus de diminuer la PA, le régime DASH a permis de réduire les taux de lipides, y compris le LDL-c chez les sujets hypertendus ou non, et présentant un syndrome métabolique ou un diabète ⁽²³³⁾.

Dans le cadre du seul essai contrôlé et randomisé mené chez des diabétiques de type 2, le régime DASH, par rapport à un régime témoin ayant un apport moyen en sodium (2 400 mg), a permis de réduire la PAS et PAD, le taux d'HbA1c, la GAJ, le poids, le tour de taille, le LDL-c, le taux de la protéine C réactive, et d'augmenter le taux de HDL-c en 8 semaines ^(234,235).

➡ Régimes amaigrissants populaires

Il existe actuellement de nombreux régimes amaigrissants populaires proposant différents teneurs en macronutriments. Plusieurs de ces régimes, dont les régimes Atkins™, Zone™, Ornish™, Weight Watchers™ et Protein Power Lifepan™, ont fait l'objet d'études à long terme, contrôlées et randomisées auprès de sujets en surpoids qui incluaient parfois des sujets diabétiques, mais aucune étude n'a porté exclusivement sur des patients diabétiques.

Plusieurs revues de la littérature et des méta-analyses sur ces régimes alimentaires populaires ont montré que la perte de poids observée suite à ces régimes étaient comparables par rapport au régime hypocalorique standard et non maintenus à long terme chez les sujets obèses dont certains étaient également diabétiques de type 2 ⁽²³⁶⁻²³⁹⁾.

➡ Régimes mettant l'accent sur des aliments spécifiques

Il existe des régimes alimentaires qui consistent à consommer en grande quantité certains types d'aliments. Ces régimes alimentaires sont souvent associés à une diminution des apports caloriques chez le patient diabétique de type 2 en surpoids, sans oublier de maintenir une alimentation équilibrée en divers macronutriments.

Ces régimes alimentaires peuvent être riches en légumineuses (sources de fer végétal et de fibres), en fruits et légumes, en noix (source d'oméga-3), en grains entiers (sources de fibres).

Pour les fruits et les légumes, leur consommation accrue demeure un aspect important de tous les régimes alimentaires sains. Ils constituent la principale source alimentaire en fibres, en micronutriments et en antioxydants. Des revues systématiques et des méta-analyses d'études de cohortes prospectives chez des patients diabétiques ont démontré qu'une consommation accrue de fruits et de légumes (> 5 portions/jour), de fruits (> 3 portions/jour) ou de légumes (> 4 portions/jour) est associée à une diminution du risque de MCV et de mortalité toutes causes confondues ⁽²⁴⁰⁾.

Enfin, le patient diabétique de type 2 doit avoir une alimentation équilibrée en divers macronutriments, diversifiée et riche en fruits, en légumes et en céréales afin d'obtenir une perte pondérale et assurer les apports suffisants en micronutriments et en antioxydants ^(60,176) (voire : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf> pour plus de renseignements).

1.5 Considérations particulières pour les patients diabétiques de type 2 insulino-traités

Pour les patients diabétiques de type 2 insulino-traités, en particulier ceux qui reçoivent de l'insuline rapide, la régularité des prises alimentaires et l'espacement des repas doivent faire partie de la prise en charge nutritionnelle ⁽²⁴¹⁻²⁴³⁾. Les collations peuvent être prescrites en fonction du contrôle métabolique, du type d'insuline, du risque d'hypoglycémie et des habitudes du patient, sans oublier d'évaluer le risque de prise pondérale ^(244,245).

Par ailleurs, idéalement, le patient diabétique de type 2 sous insuline à action rapide doit être capable d'adapter ses doses d'insuline rapide en fonction de la teneur des repas en macronutriments. Il a été démontré que ceci permettait aux patients d'obtenir un meilleur équilibre glycémique ainsi qu'une meilleure qualité de vie ^(246,247).

1.6 Autres considérations

➡ **Edulcorants**

Les édulcorants peuvent être proposés aux patients diabétiques de type 2, en particulier ceux qui ont des difficultés à diminuer leur consommation en sucres ajoutés ⁽²⁴⁸⁾. Ils sont toutefois déconseillés chez les femmes enceintes ⁽²⁴⁹⁾.

La liste des édulcorants «sans danger», c'est-à-dire reconnus comme étant sécuritaires, varie selon les réglementations propres à chaque pays. En Tunisie, nous ne disposons pas actuellement de liste.

En Europe, l'utilisation des édulcorants est soumise à autorisation (règlement européen 1333/2008) après évaluation de leur sécurité d'emploi par l'EFSA (l'autorité européenne de sécurité des aliments). La probabilité d'apparition de conséquences indésirables, est estimée à partir de la dose journalière admissible (DJA), qui est déterminée par l'EFSA et exprimée en fonction du poids corporel. Ces concentrations sont jugées élevées et sont rarement atteintes ⁽²⁴⁸⁾ (annexe 7). Il a été montré que l'utilisation de la plupart de ces édulcorants est sans danger chez les diabétiques ; toutefois, nous disposons de peu de données concernant ceux récemment commercialisés ⁽²⁵⁰⁻²⁵²⁾.

➡ **Suppléments en vitamines et en minéraux**

Les patients diabétiques de type 2 doivent satisfaire leurs besoins nutritionnels à l'aide d'un régime alimentaire varié et équilibré, comme déjà mentionné précédemment. La prise systématique de supplémentation vitaminique et minérale n'est en général pas recommandée et doit être évaluée au cas par cas. Par exemple, la prise d'acide folique est recommandée en cas de programmation de grossesse chez les patientes diabétiques de type 2 (de 200 à 500 µg par jour selon le risque malformatif) ⁽²⁵³⁾. Par ailleurs, les patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'une chirurgie métabolique doivent recevoir une supplémentation systématique ⁽²⁵⁴⁾.

➡ **Ramadan**

Les patients diabétiques de type 2 qui souhaitent jeûner le mois de Ramadan doivent consulter leur médecin traitant un ou deux mois avant la date du début du Ramadan, afin d'évaluer initialement les risques liés au jeûne et éventuellement bénéficier des adaptations thérapeutiques et nutritionnelles ⁽¹⁶⁹⁾.

Les différentes recommandations concernant le jeûne du mois de Ramadan chez les patients diabétiques sont disponibles dans le guide de DAR (Diabète and Ramadan International Alliance) de 2021 ⁽¹⁶⁹⁾.

➡ **Jeûne intermittent**

Le jeûne intermittent est actuellement de plus en plus indiqué dans la prise en charge de l'excès pondéral. Il existe différents types de jeûne intermittent, le plus courant étant la méthode 16/8 ou Time restricted feeding (TRF) 16/8 qui alterne 16 h de jeûne avec 8h de période d'alimentation. Le diabétique de type 2 peut bénéficier de ce type de régime alimentaire à condition de consulter son médecin traitant. Ce dernier va rechercher d'éventuelles contre-indications (telles que certaines pathologies cardiaques et neurologiques) et procéder à une adaptation médicamenteuse ainsi qu'à une éducation nutritionnelle afin d'éviter les accidents hypoglycémiques ⁽²⁵⁵⁾.

Une méta-analyse canadienne incluant 27 études sur le jeûne intermittent réalisées chez des sujets obèses, surpoids et/ou diabétiques de type 2, a démontré les effets bénéfiques de ce type de régime sur les différents paramètres glycémiques ⁽²⁵⁶⁾.

➡ **Consommation d'alcool**

La consommation d'alcool peut entraîner des hypoglycémies chez les patients diabétiques en particulier ceux qui sont sous insulinosécréteurs (du fait des interactions médicamenteuses entre l'alcool et les médicaments hypoglycémisants et d'une diminution de la néoglucogenèse hépatique induite par une consommation importante d'alcool) ^(257,258). Par ailleurs, une consommation élevée et fréquente d'alcool (> 21 verres de vin / semaine pour les hommes et > 14 verres/semaine pour les femmes) est associée à un risque accru de MCV, de complications microvasculaires et de mortalité toutes causes confondues chez les patients diabétiques de type 2 ⁽²⁵⁹⁾. Les professionnels de la santé doivent discuter de la consommation d'alcool avec les patients diabétiques, et les informer des risques d'hypoglycémie et du gain de poids possible ^(260,261).

2. **Activité physique**

Recommandation :

Chez les patients diabétiques, il est suggéré de cumuler au moins 150 mn d'activité physique aérobie hebdomadaire d'intensité modérée ou élevée réparties sur au moins 3 jours par semaine sans rester inactif pendant plus de 2 jours successifs afin d'améliorer l'équilibre glycémique [catégorie B, niveau 2] et de diminuer le risque de complications et de mortalité CV [catégorie C, niveau 3].

Les exercices de plus courte durée (de 90 à 140 minutes par semaine) ou les activités physiques planifiées peuvent être bénéfiques mais sont moins efficaces sur le contrôle de la glycémie [catégorie B, niveau 2] et sur la réduction de la mortalité CV [catégorie C, niveau 3].

Recommandation :

Il est suggéré de proposer aux patients diabétiques qui ont la volonté et la capacité de le faire, un entraînement par intervalles (courtes durées d'exercices d'intensité élevée en alternance avec de courtes périodes de récupération d'intensité faible ou modérée ou de repos d'une durée de 30 secondes à 3 minutes chacune) pour améliorer leur état cardiorespiratoire [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est suggéré d'encourager les patients diabétiques (y compris âgés) à faire des exercices contre résistance adaptés à leurs conditions physiques et leurs comorbidités et ce au moins deux fois par semaine et, idéalement, trois fois par semaine [catégorie B, niveau 2] en plus d'exercices en aérobie [catégorie B, niveau 2]. Des directives initiales et une surveillance périodique par un spécialiste peuvent être recommandées [catégorie C, niveau 3].

Recommandation :

Il est suggéré aux patients diabétiques de réduire au minimum le temps consacré à des activités sédentaires et d'interrompre régulièrement les longues périodes passées en position assise [catégorie C, niveau 3].

Recommandation :

Il est suggéré de personnaliser les objectifs précis d'exercice (type, durée et intensité) pour augmenter le degré d'activité physique et améliorer le taux d'HbA1c [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

La surveillance du nombre de pas (podomètre, application téléphonique ou montre connectée) peut être suggérée et ce en association avec des conseils sur l'activité physique, pour renforcer et améliorer le degré d'activité physique [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est recommandé chez les personnes traitées par insuline et/ou analogues d'insuline, d'avertir que l'activité physique peut provoquer une hypoglycémie d'où la nécessité d'ajuster la dose des médicaments ou la consommation de glucides en fonction du type, de l'intensité et de la durée de l'exercice.

Certaines mesures peuvent être suggérées chez ces patients :

- Augmenter les apports en hydrates de carbones si la glycémie est inférieure à 5 mmol/l (0,9 g/l) avant l'exercice.
- Réduire les doses d'insuline en fonction de l'intensité, de la durée de l'exercice physique ainsi que du délai entre la prise du traitement et l'activité physique.
- Bien choisir le moment de la journée où l'exercice est pratiqué, ainsi que l'intensité et la durée de l'activité.

Les patients doivent être informés des variations de la réponse glycémique lors de l'activité physique et sensibilisés à la nécessité de la surveillance de la glycémie avant et après les périodes d'exercice [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé d'effectuer une évaluation préalable chez les patients diabétiques de 40 ans ou plus qui souhaitent faire des exercices d'intensité très élevée ou prolongés, par exemple la course de compétition, la course sur de longues distances ou l'entraînement par intervalles à haute intensité, pour déceler la présence de comorbidités et/ou de complications qui pourraient être aggravées ou démasquées par la pratique de ce type d'activité. L'évaluation doit comprendre une anamnèse, un examen physique (y compris un examen du fond de l'œil, un examen des pieds et le dépistage d'une neuropathie), un ECG au repos, une exploration respiratoire et, si nécessaire une épreuve d'effort ou autre [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Chez les patients diabétiques, des programmes d'exercices structurés et supervisés par des entraîneurs qualifiés peuvent être suggérés, lorsque cela est possible, pour améliorer le contrôle de la glycémie et de la condition physique, et pour réduire les facteurs de risque CV [catégorie B, niveau 2].

Argumentaire :**2.1 Types d'exercices**

Les exercices en aérobie (comme la marche, la bicyclette, la natation ou le jogging) font appel à des mouvements rythmiques et sans interruption des grands groupes musculaires, habituellement pendant au moins 10 minutes à la fois. Toutefois, quand ils sont pratiqués à intensité très élevée, comme dans le cas de l'entraînement par intervalles à haute intensité, ces exercices sollicitent également le métabolisme anaérobie.

Les exercices contre résistance sont des exercices physiques brefs et répétitifs effectués à l'aide de poids, d'appareils à contrepoids, de bandes élastiques ou du corps lui-même (exp : flexion-extension des bras) pour augmenter la force musculaire ou l'endurance, ou les deux. Les exercices d'assouplissement (comme les étirements du bas du dos ou des muscles ischio-jambiers) visent à améliorer l'amplitude des mouvements. Certains types d'activité physique (AP), comme le yoga, peuvent associer à la fois des exercices de contre résistance et des exercices d'assouplissement ⁽²⁶²⁾.

2.2 Bienfaits de l'activité physique

L'AP peut aider les patients diabétiques à atteindre plusieurs objectifs, comme améliorer les capacités cardiorespiratoires, augmenter l'endurance physique, contrôler la glycémie, réduire l'insulinorésistance, améliorer le profil lipidique, abaisser la PA et maintenir une perte de poids ⁽²⁶³⁻²⁶⁶⁾.

Des études randomisées ont montré que les interventions axées sur les exercices supervisés permettaient d'améliorer les taux d'HbA1c ⁽²⁶⁷⁻²⁶⁹⁾, des triglycérides et du cholestérol ⁽²⁷⁰⁾ chez les diabétiques de type 2, comparativement aux groupes témoins qui ne faisaient pas d'exercice ⁽²⁷¹⁾. D'autres études randomisées ont également démontré que l'entraînement au moyen d'exercices en aérobie améliore les capacités cardiorespiratoires chez les diabétiques de type 2 ⁽²⁷²⁾, en plus de ralentir l'apparition de la neuropathie périphérique ⁽²⁷³⁾. En outre, les interventions comportant plus de 150 minutes d'exercice par semaine étaient associées à des réductions du taux d'HbA1c (- 0,89 %) supérieures aux interventions qui n'en comportaient que 150 minutes ou moins (- 0,36 %) ⁽²⁶⁷⁾. Une méta-analyse d'essais cliniques a révélé que les interventions comportant des exercices d'intensité plus élevée entraînaient une réduction plus importante du taux d'HbA1c que les interventions comportant des exercices d'intensité moindre (- 0,22 % d'HbA1c) ⁽²⁶⁹⁾.

➡ Bienfaits de l'entraînement par intervalles

L'entraînement par intervalles à haute intensité comporte de courtes périodes d'exercices à intensité élevée en alternance avec de courtes périodes de faible intensité. Ce type d'entraînement procure des bienfaits supérieurs sur l'amélioration des capacités cardiorespiratoires chez les diabétiques et les non diabétiques ^(274,275) et un meilleur contrôle glycémique par rapport aux exercices continus d'intensité modérée ⁽²⁷⁵⁻²⁷⁷⁾.

À ce jour, les risques associés à l'entraînement par intervalles à haute intensité semblent comparables aux risques associés à l'exercice continu d'intensité modérée chez des participants sélectionnés au préalable dont la glycémie est relativement bien contrôlée. Toutefois, la plupart des études réalisées étaient des études à

petite échelle et leur puissance statistique était insuffisante ⁽²⁶⁹⁾. Un essai clinique de faible effectif mené auprès de femmes atteintes de DT2 (n = 17) a révélé qu'un entraînement par intervalles à haute intensité à une fréquence de deux fois par semaine diminuait considérablement l'adiposité abdominale sous cutanée (-8,3 %) et viscérale (-24,2 %), ce qui n'était pas le cas des exercices en aérobie continus.

➡ **Bienfaits de l'exercice contre résistance**

Chez les adultes atteints de DT2, l'exercice contre résistance améliore le contrôle glycémique, diminue l'insulinorésistance et augmente la force et la masse musculaire ^(278,279) et la densité minérale osseuse ^(280,281), ce qui améliore les capacités fonctionnelles et prévient la sarcopénie et l'ostéoporose. La fréquence, l'intensité, le type et le volume du programme d'entraînement contre résistance optimal n'ont pas été clairement établis ⁽²⁸²⁾. Le meilleur impact sur l'amélioration de l'HbA1c était observé au cours des études où les sujets avaient mis en œuvre de façon progressive un programme comportant trois séries d'exercices contre résistance (d'environ 8 répétitions chacune) d'intensité modérée à élevée (soit le poids maximum pouvant être soulevé correctement 8 fois), trois fois par semaine ^(283,284) ou plus ^(285,286). Cependant, des réductions significatives du taux d'HbA1c et de l'adiposité étaient obtenues avec deux séances par semaine d'exercices contre résistance, combinés aux exercices aérobiques réguliers ⁽²⁸⁷⁻²⁸⁹⁾.

Les effets des exercices contre résistance et des exercices aérobiques sur le contrôle de la glycémie s'additionnent ⁽²⁹⁰⁾.

Comme dans la plupart de ces études, les exercices contre résistance faisaient appel à des poids ou à des appareils à contrepoids, les conclusions ne peuvent pas nécessairement s'appliquer de façon générale aux autres types d'exercice contre résistance utilisant des bandes élastiques ou le poids du corps lui-même. Par exemple, une méta-analyse a montré que l'entraînement à l'aide de bandes élastiques augmentait la force, mais n'exerçait aucun effet important sur le taux d'HbA1c chez les patients atteints de DT2 ⁽²⁹¹⁾.

➡ **Bienfaits des autres types d'exercices**

À ce jour, il n'a pas encore été démontré que les autres types d'exercices soient associés à des bienfaits aussi favorables ou importants que les exercices aérobiques ou les exercices contre résistance. Des revues systématiques portant sur le yoga comme intervention chez les diabétiques de type 2 ⁽²⁹²⁻²⁹⁴⁾ ont révélé des baisses du taux d'HbA1c. Toutefois, la qualité des études était généralement faible et les résultats étaient légèrement hétérogènes, limitant toutes conclusions pouvant être tirées.

L'arthrose peut représenter un obstacle à l'AP ⁽²⁹⁵⁾. Les AP pratiquées dans l'eau, comme la natation, la marche ou la course dans une piscine ou les exercices d'activité aquatique, ont été recommandées pour ces personnes ^(296,297). Les bienfaits de ces activités sont comparables à ceux observés avec des activités sur terre ferme ⁽²⁹⁸⁾.

➡ **Comparaison des exercices supervisés et non supervisés**

Une revue systématique et une méta-analyse ont montré que les programmes d'exercices supervisés intégrant l'aérobie ou des exercices contre résistance amélioraient le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2, qu'ils soient associés à un régime alimentaire ou non ⁽²⁶⁷⁾. La même méta-analyse a montré que les exercices non supervisés permettaient d'améliorer le contrôle glycémique seulement si un régime alimentaire y est associé. Un essai randomisé sur une année a objectivé de bien meilleurs résultats chez les patients s'adonnant à des exercices aérobiques et contre résistance supervisés, notamment des réductions plus marquées du taux d'HbA1c, de la PA, de l'IMC, du tour de taille et du risque CV estimé après 10 ans et une amélioration des performances aérobiques, de la force musculaire et du HDL-c ⁽²⁸⁷⁾.

➡ **Activité physique combinée à l'alimentation**

L'étude Look AHEAD est l'essai randomisé le plus important mené à ce jour pour évaluer l'efficacité d'une intervention sur le plan de l'AP et de l'alimentation (ciblant une perte de poids $\geq 7\%$) chez des patients âgés de 45 à 75 ans atteints de DT2 ⁽²⁹⁹⁾. Au cours de cette étude, l'objectif était un minimum de 175 minutes d'exercices non supervisés par semaine pour le groupe participant au programme intensif d'interventions axées sur le mode de vie (groupe ILI, pour intense lifestyle intervention), tandis que le groupe témoin (groupe DSE pour Diabète Support and Education) avait reçu les soins habituels. Aucune différence importante n'a été observée entre les deux groupes sur le plan des événements CV graves ⁽²⁹⁹⁾. Toutefois, les sujets du groupe ILI avaient présenté des améliorations nettement plus marquées et plus soutenues de nombreux paramètres comme la perte de poids, l'amélioration des capacités cardiorespiratoires, le contrôle glycémique, la PA et le bilan lipidique et ce, en ayant besoin de recourir moins souvent à leurs médicaments. D'autres bienfaits étaient également observés chez les sujets de ce groupe, notamment une diminution du taux d'apnée obstructive du sommeil, de néphropathie et de rétinopathie diabétique, de dépression, de dysfonction érectile, d'incontinence urinaire et de gonalgies, sans oublier un maintien de la mobilité physique et une meilleure qualité de vie, accompagnés d'une diminution des coûts globaux de soins de santé ⁽³⁰⁰⁾.

2.3 Réduction des risques liés à l'exercice physique

➡ **Identifier les patients pour lesquels une évaluation médicale devrait être envisagée avant de débiter un programme d'exercice physique**

Chez les personnes asymptomatiques, la valeur et l'utilité des tests de dépistage médicaux avant l'exercice, comme l'ECG au repos et l'épreuve d'effort, sont le sujet de nombreuses controverses ⁽³⁰¹⁾.

La plupart des diabétiques qui ne présentent aucun symptôme d'ischémie coronarienne n'ont pas besoin de l'approbation d'un médecin avant de démarrer un programme d'exercices d'intensité faible ou modérée. Il demeure toutefois très important d'identifier les sujets symptomatiques. Ainsi, les diabétiques doivent faire l'objet d'un dépistage pour déceler la présence de signes et de symptômes évoquant une ischémie myocardique (une douleur thoracique, une dyspnée d'effort prononcée ou une syncope). Un ECG au repos ainsi qu'une épreuve d'effort doivent être envisagés chez les patients présentant une gêne thoracique, une dyspnée inexpliquée, une artériopathie périphérique, des souffles carotidiens ou des antécédents d'angor, d'IDM, d'AVC ou d'AIT qui souhaitent faire des exercices plus intenses que la marche rapide, en particulier en cas d'exercices aérobiques très intenses et prolongés. De même, les sujets qui présentent des symptômes avant ou pendant l'exercice doivent bénéficier d'une épreuve d'effort et des explorations cardiaques approfondies avant de suivre ou de poursuivre un programme d'exercices. Il est désormais davantage reconnu que l'épreuve d'effort est le meilleur moyen prédictif des événements CV, car elle permet de déceler les lésions coronariennes limitant le flux, tandis qu'un arrêt cardiaque soudain est habituellement le résultat de l'évolution rapide d'une lésion précédemment non obstructive ⁽³⁰²⁾.

Par ailleurs, les diabétiques qui souhaitent faire des exercices très intenses ou prolongés, comme la course de compétition, l'entraînement par intervalles à haute intensité avec des intervalles à effort maximal ou la course sur de longues distances doivent être examinés pour déceler la présence d'anomalies qui pourraient les exposer à un risque accru d'événements indésirables associés à de tels exercices. Une rétinopathie pré-proliférante ou proliférante doit être traitée et stabilisée avant le début de tout programme d'exercices d'intensité élevée. Les personnes présentant une neuropathie périphérique sévère doivent être informées

de la nécessité d'examiner leurs pieds quotidiennement, surtout les jours de l'AP, et de porter des chaussures appropriées. Des études indiquent que ces personnes peuvent faire sans danger des exercices avec port de charge d'intensité modérée si elles n'ont pas d'ulcères aux pieds ⁽³⁰³⁻³⁰⁵⁾. Selon ces études, les personnes présentant une polyneuropathie diabétique qui font des exercices avec port de charge tous les jours auraient un risque moins élevé d'ulcère du pied que celles qui sont moins actives ⁽³⁰⁴⁾.

➡ **Réduction des risques liés à une température élevée**

La pratique d'une AP, en particulier à température élevée, expose aux risques de coup de chaleur. L'organisme des diabétiques ^(306,307) ne parvient pas à évacuer efficacement l'excédent de chaleur. La détérioration de la santé physique ⁽³⁰⁸⁾ et la présence de dysfonctions métaboliques, CV et neurologiques souvent associées au diabète ⁽³⁰⁹⁾ compromettent davantage la capacité à dissiper la chaleur chez ces sujets en particulier.

Les diabétiques doivent être avertis du fait que le stress lié à la chaleur est associé à une réduction de la capacité à faire de l'exercice et à l'aggravation des symptômes liés à la maladie ⁽³⁰⁹⁾. D'autre part, ces personnes présentent un risque plus élevé de morbidité associée à la chaleur en rapport avec la déshydratation accrue attribuable à l'hyperglycémie ou à la prise de médicaments ⁽³⁰⁹⁾.

Lors des périodes chaudes, l'activité doit être pratiquée au début ou à la fin de la journée, quand les températures sont plus fraîches et que le soleil n'est pas à son zénith ou idéalement à l'intérieur, dans un lieu frais ou sec et bien aéré. Dans la mesure du possible, un exercice prolongé (plus de 15 minutes) doit être entrecoupé de périodes de repos suffisantes ou de pause, dans un endroit ombragé ou frais.

Une bonne hydratation contribue à assurer un refroidissement corporel adéquat pendant l'exercice (en maintenant un degré de transpiration normal), en particulier par temps chaud, et à prévenir les fluctuations de la glycémie ^(309,310), et pourrait réduire le risque de complications associées à la chaleur, comme l'épuisement ou l'AVC.

2.4 Réduction de la sédentarité

Des revues systématiques d'études observationnelles ^(311,312) ont révélé des associations positives entre le temps passé en position assise et le risque de décès prématuré au sein de la population générale et chez les diabétiques ^(313,314). Ceci reste valable même après un ajustement qui tient compte du temps consacré à des AP d'intensité modérée ou élevée ⁽³¹¹⁻³¹⁴⁾. Plusieurs études menées auprès de patients diabétiques ont permis de relever des associations néfastes entre les périodes de sédentarité mesurées de façon objective et des facteurs de risque cardiométabolique, comme le taux d'HbA1c, l'adiposité centrale, l'IMC, le taux de triglycérides à jeun, la PAS, le taux de protéine C réactive et l'hyperglycémie ⁽³¹⁵⁻³²³⁾. En résumé, il est recommandé d'encourager à la fois la diminution des périodes passées en position assise et l'intégration de périodes d'AP d'intensité modérée ou élevée au quotidien.

L'entretien motivationnel pour la promotion de l'AP est fortement souhaité lors de l'éducation thérapeutique du patient ⁽³²⁴⁾.

2.5 Contre-indications de l'activité physique

- ➡ Les patients diabétiques de type 2 mal équilibrés avec une hyperglycémie > 2,5 g/l au moment de débiter l'exercice, l'AP est déconseillée, tant que la glycémie reste > 2 g/l.
- ➡ Les patients diabétiques de type 2 avec une glycémie mal contrôlée doivent éviter les AP d'intensité élevée.
- ➡ Les AP d'intensité élevée, ainsi que les AP avec une manœuvre de Valsalva (par exemple lors des AP en renforcement musculaire avec levée de charges lourdes), doivent être évitées chez les patients diabétiques type 2 présentant :
 - ✓ Une rétinopathie sévère proliférative ou non proliférative évolutive (non stabilisée), ou ayant subi un traitement récent au laser chirurgical de l'œil ;
 - ✓ Une atteinte rénale sévère ;
 - ✓ Une dysautonomie sévère (risque d'insuffisance chronotrope à l'exercice) ;
 - ✓ Ou une HTA non contrôlée associée.
- ➡ La présence d'un mal perforant plantaire est une contre-indication temporaire et absolue à la pratique d'une AP au niveau des membres inférieurs, à la fois au niveau du pied lésé mais aussi au niveau de l'autre pied. Les AP des membres supérieurs sont permises ⁽³²⁵⁾.

2.6 Surveillance objective de l'activité physique

Dans le cadre d'une analyse de cohortes (9 306 participants dans 40 pays) composée de patients ayant un prédiabète ⁽³²⁶⁾, un compte de 2 000 pas de plus par jour au début de l'étude était associé à une réduction de 10 % des maladies CV pendant une durée médiane de 6 ans, et une augmentation de 2 000 pas par jour au cours de la première année de suivi était

associée à une réduction de 8 % des maladies CV après 6 ans.

Un essai contrôlé randomisé étudiant l'effet d'une prescription de podomètre chez les patients atteints de DT2 a montré qu'à la fin de la première année le taux d'HbA1c était 0,38 % plus bas dans le groupe actif (carnets de comptes de pas avec des objectifs de nombres de pas établis) que dans le groupe témoin ⁽³²⁷⁾.

3. Gestion du poids en présence du diabète de type 2

Recommandation :

Il est recommandé chez les patients diabétiques de type 2 ou à risque de DT2, présentant un surpoids ou une obésité, de mettre en place un programme multidisciplinaire de prise en charge du poids pour traiter la surcharge pondérale, prévenir la prise de poids et améliorer les facteurs de risque CV [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

La perte de poids est recommandée pour améliorer le contrôle glycémique [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est suggéré chez les adultes atteints de DT2 qui ont un surpoids ou qui sont obèses, de tenir compte de l'effet des antihyperglycémiant sur le poids corporel [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé d'indiquer la chirurgie métabolique pour le traitement du DT2 chez les patients ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou compris entre 35.0–39.9 kg/m² qui n'arrivent pas à maintenir une perte de poids durable ou une amélioration des comorbidités incluant l'hyperglycémie avec les méthodes non chirurgicales [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est recommandé d'envisager la chirurgie métabolique chez certains adultes atteints de DT2 ayant un IMC ≥ 30 -34,9 kg/m², en cas de déséquilibre glycémique persistant malgré des mesures hygiéno-diététiques adaptées et un traitement antihyperglycémiant optimisé avec échec de perte de poids [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :**3.1 Mesures hygiéno-diététiques**

Comme environ 80% à 90% des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids, il faut d'abord envisager des stratégies nutritionnelles qui restreignent l'apport énergétique pour perdre du poids ⁽¹⁷²⁾. Une perte de poids modeste, de 5% à 10% par rapport au poids initial, peut améliorer la sensibilité à l'insuline, l'équilibre glycémique, la PA et la dyslipidémie chez les sujets diabétiques de type 2 ou prédisposés à la maladie ^(57,150,151).

En Tunisie, selon une étude réalisée chez 457 patients diabétiques de type 2, l'obésité était retrouvée chez 49,2% de ces patients ⁽³²⁸⁾.

Le traitement des patients diabétiques présentant un surpoids ou une obésité a pour but d'atteindre un équilibre glycémique et métabolique optimale et améliorer la qualité de vie et de diminuer la morbi-mortalité chez ces patients. La perte pondérale et le maintien du poids perdu constituent des éléments clés de l'optimisation du contrôle glycémique chez les diabétiques. Dans certains cas, l'arrêt de la prise pondérale en lui-même représente un objectif réaliste et durable.

Les interventions axées sur le mode de vie sain sont essentielles pour le succès de la prise en charge du poids ^(60,175). Les interventions les plus efficaces pour améliorer les résultats thérapeutiques sont celles qui allient les modifications de l'alimentation, la pratique régulière d'une AP et une thérapie comportementale ^(153,154,155,296). Les programmes interdisciplinaires structurés et les programmes de groupe ont permis d'obtenir de meilleurs résultats ⁽¹⁷⁷⁾ que les interventions individuelles ⁽³³⁰⁾.

Une modeste perte de poids de 5 à 10 % du poids initial, peut améliorer la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique, ainsi que l'HTA. Une plus grande perte de poids pourrait être nécessaire pour améliorer l'apnée obstructive du sommeil et la dyslipidémie ^(173,174,331–333). Des sociétés savantes recommandent une perte de poids de 2 à 4 kg par mois ⁽³³⁴⁾. Le déficit énergétique doit être d'environ 500 kcal par jour pour obtenir cette perte de poids. Les adaptations métaboliques et physiologiques à la suite d'une perte de poids peuvent favoriser la reprise pondérale et rendre difficile une perte de poids durable ⁽³³⁵⁾. Le déficit calorique devrait être ajusté en fonction de l'évolution de la perte pondérale.

Afin d'éviter l'hypoglycémie, il est nécessaire d'ajuster la dose des antihyperglycémiants au fur et à mesure que le patient perd du poids ⁽¹⁷²⁾.

L'étude multicentrique Look AHEAD a étudié les effets des interventions liées au mode de vie sur le poids corporel, les FDR et les événements CV chez les patients atteints de DT2 ⁽¹⁷³⁾. Les données obtenues sur 8 ans ont révélé une diminution de 4,7 % du poids dans le groupe faisant l'objet de modifications énergiques de leur mode de vie ⁽¹⁷⁴⁾ avec une réduction de la polymédication et une diminution minime du taux de l'HbA1c ⁽¹⁷⁴⁾.

3.2 Pharmacothérapie

L'effet des antihyperglycémiant sur le poids corporel varie selon la classe de médicament utilisée. Certains antihyperglycémiant sont associés à une prise de poids (l'insuline et les insulinosécréteurs), dont l'importance peut varier de 4 à 9 kg ou plus ^(182,183,336). L'insuline est associée à la prise de poids la plus élevée ⁽¹⁸⁴⁾. La metformine, l'acarbose et les inhibiteurs de la DPP-4 n'ont généralement aucun effet sur le poids ⁽³³⁶⁾. Les GLP1-AR sont associés à une perte de poids d'environ 3 kg chez les personnes atteintes de diabète ⁽¹⁸⁵⁾. Les iSGLT-2 sont habituellement associés à une perte de poids de 2 à 3 kg ⁽¹⁸⁶⁾.

Chez les patients atteints de DT2 ou de prédiabète, une pharmacothérapie est indiquée dans les cas de prise en charge chronique du poids en présence d'un IMC ≥ 27 kg/m², lorsque les interventions axées sur un mode de vie sain ont échoué ou qu'elles n'ont pas suffisamment amélioré l'état de santé du patient. Des essais cliniques portant sur des médicaments amaigrissants ont confirmé que la perte de poids chez les patients diabétiques était moins importante que chez les non diabétiques obèses ^(185,189,190).

L'utilisation de l'orlistat et du liraglutide chez les diabétiques de type 2 présentant un surpoids a permis d'améliorer le contrôle glycémique en plus de réduire les doses d'antihyperglycémiant associés à un gain de poids ⁽¹⁸⁸⁾.

Le liraglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1, qui agit en augmentant la sensation de satiété et en réduisant les signaux d'appétit acheminés au cerveau. Alors que la plupart des avantages que procure le liraglutide quant à la réduction de la glycémie sont observés à la dose de 1,8 mg par jour, il y a un effet additionnel sur la perte de poids lié à une dose allant jusqu'à 3,0 mg par jour ⁽¹⁸⁵⁾. Chez les patients atteints de prédiabète, le liraglutide à 3,0 mg est efficace pour retarder l'évolution vers le DT2 ⁽¹⁸⁹⁾.

Les effets indésirables gastro-intestinaux, y compris les nausées, sont généralement transitoires. La lithiase vésiculaire et la pancréatite aiguë sont de rares complications possibles du traitement ⁽¹⁸⁹⁾. D'autres molécules ont prouvé également leur efficacité dans la prise en charge de l'obésité (tableau 12) ⁽³³⁷⁾.

Cependant, en Tunisie, à l'heure actuelle nous ne disposons d'aucun médicament pour le traitement de l'obésité.

Médicaments classe/molécule	Dose optimale	Bras thérapeutiques	Perte* pondérale (%)	Effets indésirables	Précautions d'emploi/contre-indications
Traitement de courte durée ≤12 semaines					
<u>Amine sympathomimétique</u>					
Phentermine	8-37.5 mg/j	15 mg/j 7.5 mg/j Placebo	6.1 5.5 1.2	- Sécheresse buccale - Insomnie, - Vertiges, irritabilité, - Augmentation de la PA, tachycardie	- Contre-indiqué en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase.
Traitement de longue durée ≥12 semaines					
<u>Inhibiteurs de la lipase pancréatique</u>					
Orlistat	120 mg ×3/j	120 mg×3/j Placebo	9.6 5.6	- Douleurs abdominales, flatulence, selles impérieuses, selles grasses et huileuses - Rares cas d'atteintes hépatiques sévères - Lithiase biliaire et rénale	- Diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) - Diminution de l'absorption de certains médicaments (cyclosporine, H. Thyroïdiennes, anticonvulsivants...)
<u>Combinaison d'un antagoniste opioïde et d'un antidépresseur</u>					
Naltrexone/Bupropion <i>AMM Européenne</i> <i>Pas d'AMM en France du fait de ses effets indésirables notamment les risques cardio-vasculaires à long terme</i>	16/180 mgx2/j	16/180 mg×2/j Placebo	5 1.8	- Constipation, - Sécheresse buccale, - Nausées, - Céphalées, - Insomnie, - Tachycardie, élévations de la PA	- Contre indiqué chez les patients épileptiques ou en cas d'HTA mal contrôlée - Contre indiqué en association avec un opioïde - Risque de glaucome aigu à angle fermé - Risque de trouble du comportement et d'idées suicidaires
<u>Agonistes des récepteurs du GLP1</u>					
Liraglutide	3 mg/j	3 mg/j 1.8 mg/j Placebo	6 4.7 2	- Nausées, vomissements, diarrhées - Rares cas de lithiases vésiculaires - Réactions peu fréquentes au site d'injection - Tachycardie (peu fréquente)	- Prudence en cas d'antécédents de pancréatite - Contre indiqués en cas d'antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2. - A contre indiquer chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale.
Semaglutide	2.4 mg/s	2.4mg/s Placebo	9.6 3.4		

* : molécule n'ayant pas d'AMM pour le traitement de l'obésité en Tunisie

Tableau 12 : Médicaments pour le traitement de l'obésité chez l'adulte ⁽²⁾

3.3 Chirurgie métabolique

La chirurgie métabolique représente le dernier recours pour la prise en charge des diabétiques de type 2 obèses. Elle peut entraîner une perte de poids soutenue ainsi qu'une amélioration notable des complications de l'obésité, notamment le contrôle ou la rémission du DT2. La chirurgie est une option thérapeutique recommandée chez les patients diabétiques ayant une obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²) ou une obésité sévère (IMC compris entre 35 et 39,9 kg/m²) associée à une comorbidité susceptible d'être améliorée par la chirurgie tels que le DT2 après échec des mesures hygiéno-diététiques bien conduites. Elle peut être considérée comme une option thérapeutique chez les patients ayant une obésité modérée (IMC compris entre 30 et 34,9 Kg/m²) lorsque les interventions axées sur un mode de vie sain, associées ou non à la prise d'un ou de plusieurs médicaments amaigrissants, se révèlent inadéquates pour atteindre les valeurs cibles de la glycémie ou les objectifs pondéraux. L'indication et l'évaluation préopératoire doivent se faire par une équipe multidisciplinaire spécialisée en soins médicaux, chirurgicaux, psychiatriques et nutritionnels ⁽²⁰⁰⁾. Les avantages et les risques de la chirurgie métabolique doivent être attentivement évalués au cas par cas et les candidats doivent être disposés à se soumettre à un suivi médical à vie.

Les interventions chirurgicales courantes comprennent le Roux-en-Y gastric by pass, la Sleeve gastrectomy et la dérivation biliopancréatique avec switch duodéal. Ces interventions permettent une perte de poids soutenue, l'amélioration de l'équilibre glycémique ou la rémission du diabète avec des effets bénéfiques démontrés sur les complications dégénératives du diabète ^(338,339). En effet, la chirurgie métabolique permet de prévenir l'apparition de l'albuminurie ou son évolution ⁽³⁴⁰⁾. De même, une étude a montré que la chirurgie métabolique pourrait réduire le risque d'IDM chez les personnes atteintes de DT2 ⁽³⁴⁰⁾. En revanche, ses effets sur la rétinopathie diabétique sont non concluants ⁽³⁴¹⁾.

La probabilité de voir une amélioration du contrôle glycémique du DT2 ou une rémission de la maladie est plus élevée avec un pontage gastrique par la technique de Roux-en-Y, une gastrectomie verticale ou une dérivation biliopancréatique qu'avec un anneau gastrique ^(199,336-338). Selon le consensus international pour le traitement du DT2 par la chirurgie métabolique, le court-circuit gastrique (by-pass) semble avoir un profil bénéfice-risque plus favorable chez la plupart de patients présentant un DT2. Pour ce qui est de la gastrectomie longitudinale (sleeve), les données actuelles soulignent l'efficacité de cette procédure qui se traduit par une importante perte de poids et une nette amélioration du DT2, au moins à court terme (1 à 3 ans) ⁽³⁴⁵⁾.

Les facteurs prédictifs de rémission du DT2 à la suite d'une chirurgie métabolique comprennent l'augmentation du taux sérique de peptide C par rapport aux valeurs observées avant l'opération, un âge relatif plus jeune, une durée du diabète plus courte et la non-nécessité de recourir à l'insulinothérapie avant l'intervention chirurgicale ^(209,210). Les patients en rémission du DT2 à la suite d'une chirurgie métabolique peuvent voir leur diabète réapparaître quelques années plus tard ; ainsi, il importe qu'ils fassent l'objet d'un suivi et d'un dépistage à vie afin de déceler la réapparition de la maladie ⁽²¹¹⁾.

3.4 Ballon gastrique

La pose d'un ballon est associée à une réduction de la sensation de faim, une augmentation de la satiété et à une diminution de la prise énergétique quotidienne ⁽³⁴⁶⁾.

Dans une méta-analyse de 15 études portant sur 3 608 patients ⁽³⁴⁷⁾ en surpoids ou obèses, indépendamment du type de ballon intragastrique, à six mois la perte de poids moyenne variait de 14 à 18 kg correspondant à une perte d'excès pondéral (PEP) moyenne de 32 % avec 20 à 40 % des patients ayant une PEP inférieure

à 25 % à l'origine d'une amélioration des comorbidités (HTA, diabète, dyslipidémies, syndrome d'apnées du sommeil, pathologies articulaires) et de la qualité de vie. À plus long terme, après ablation les résultats sont moins favorables avec seulement un quart des patients ayant maintenu leur perte pondérale 24 mois après ablation ⁽³⁴⁸⁾.

Dans une revue systématique et méta-analyse, 5 668 sujets ont été analysés. Dans les études contrôlées randomisées, la variation moyenne de la glycémie à jeun était de -12,7 mg/dl (IC à 95 % : -21,5, -4) ; des triglycérides : -19 mg/dl (IC à 95 % -42, 3,5) ; du tour de taille : -4,1 cm (IC à 95 % -6,9, -1,4). L'OR pour la résolution du diabète après traitement par le ballon intragastrique était de 1,4 (IC à 95 % : 1,3-1,6). La fréquence des effets indésirables graves était de 1,3 %. Cependant le niveau de preuve était limité vu le faible effectif dans les essais cliniques et l'absence de suivi au long cours ⁽³⁴⁹⁾.

Sur le plan national, une étude Tunisienne réalisée par Houissa F. et al publiée en 2014 incluant 21 patients dont 15 d'entre-eux avaient une obésité morbide. Six mois après la pose du ballon, la perte de poids moyenne était de 17,5% et la perte moyenne de l'excès de poids était de 37%. Sur le plan biologique, les auteurs ont noté une normalisation de la glycémie à jeun dans 28,6 %, de la cholestérolémie dans 100%, de la triglycéridémie dans 33,3 %, de l'uricémie dans 42,8% et du bilan hépatique dans 50 % des cas. Le syndrome métabolique a disparu dans 28,57 %. Une mauvaise tolérance a été observée dans 34 % des cas, dominée par les vomissements. Une seule patiente avait présenté des vomissements incoercibles avec survenue de troubles ioniques et déshydratation nécessitant l'extraction précoce du ballon après 48 heures de sa pose ⁽³⁵⁰⁾.

4. Education thérapeutique

Recommandation :

Il est recommandé de programmer des séances d'éducation thérapeutique pour le patient diabétique visant à accroître les pratiques et les comportements d'autogestion destinées à tous les patients diabétiques de type 2 dès le diagnostic du diabète et à les évaluer et répéter régulièrement [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est recommandé que les séances d'éducation thérapeutique pour le patient diabétique soient réalisées en petits groupes homogènes ou individuellement [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est suggéré qu'une formation sur l'autogestion du diabète soit offerte à tout patient diabétique apte à prendre en charge ses soins [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est suggéré aux professionnels de la santé de faire participer activement le patient diabétique aux décisions thérapeutiques [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est suggéré qu'une éducation à l'autogestion comportant des interventions éducatives soit entreprise chez tout patient diabétique, comprenant : la résolution de problèmes, l'établissement d'objectifs ainsi que l'auto-surveillance des paramètres de santé (tels que les glycémies capillaires, la PA) et des modifications apportées à l'alimentation, à l'activité physique et au nombre d'heures de sommeil [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation

Il est suggéré d'adresser un patient diabétique de type 2 en psychiatrie pour une thérapie cognitivo-comportementale en cas de dépression, d'anxiété, de difficulté d'acceptation de la maladie ou de troubles du comportement alimentaire sévères [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est suggéré d'instaurer des services de coaching des patients sur l'autogestion du diabète sous forme de coaching et/ou de suivi téléphonique, assurés par des pairs ou des éducateurs [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est suggéré de dispenser une éducation ciblant la capacité de la famille des diabétiques de type 2 à gérer le stress ou les conflits liés au diabète [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est recommandé que les technologies, telles que les applications en ligne, les systèmes de surveillance du glucose et les messages textuels brefs, soient utilisées pour faciliter l'autogestion et améliorer le contrôle glycémique [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est recommandé d'adapter les activités éducatives au contexte socio-culturel des patients [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est suggéré d'élaborer des supports éducatifs adaptés au niveau d'instruction du patient [catégorie C, niveau 3].

Argumentaire :

La nature dynamique du diabète et son retentissement sur de multiples aspects de la vie amènent souvent le patient diabétique à prendre des décisions concernant ses soins, d'où la nécessité de l'éducation du patient diabétique sur l'autogestion et son encadrement ^(60,351,352).

4.1 Education

L'éducation pour la santé est la composante la plus importante du traitement des maladies chroniques, tels que le DT2 ⁽³⁵²⁾.

Des séances d'éducation sur le diabète doivent être réalisées chez tout patient dès le diagnostic du diabète, puis répétées régulièrement. Ces séances peuvent être réalisées soit en petits groupes homogènes (selon l'âge, les conditions socio-économiques, le type de traitement et les éventuelles complications du diabète), soit individuellement ^(60,352-355).

L'éducation a pour objectifs ^(60,352,353) :

- D'obtenir une meilleure acceptation de la maladie.
- D'obtenir une meilleure adhésion du patient diabétique aux prescriptions hygiéno-diététiques et médicamenteuses.
- D'obtenir un meilleur équilibre glycémique.
- De diminuer l'incidence des complications du diabète.
- Et d'améliorer la qualité de vie du patient diabétique.

4.2 Education sur l'autogestion

L'éducation sur l'autogestion permet aux patients diabétiques de participer aux décisions thérapeutiques et d'acquérir des compétences en matière de résolution de problèmes ^(60,352-358).

Plusieurs méta-analyses ont démontré que l'éducation sur l'autogestion est associée à des bienfaits métaboliques significatifs chez les patients diabétiques tels qu'une baisse du taux d'HbA1c, une amélioration des facteurs de risque CV et une réduction des ulcères, des infections et des amputations du pied ^(60,351-360).

Une étude de cohorte menée dans la population générale en Chine, à laquelle participaient 27 278 patients diabétiques de type 2 sans antécédent de MCV connue, a révélé que la participation à des activités structurées d'éducation sur le diabète était associée à une réduction de 44% de la mortalité globale, de 20% de la survenue d'un premier épisode de MCV et de 30% des AVC ⁽³⁶¹⁾.

Une autre méta-analyse, sur la qualité de vie ayant inclus 26 790 patients ayant assisté à au moins une séance d'éducation sur le diabète, a mis en évidence une réduction des dépenses de santé liées au diabète après 12 mois, par rapport aux personnes n'ayant assisté à aucune séance éducative ⁽³⁶²⁾. Une amélioration de la qualité de vie a aussi été observée, en plus du maintien de la perte de poids et d'un bon état de santé CV, jusqu'à quatre ans après l'éducation reçue ^(363,364). L'éducation sur l'autogestion a aussi amélioré l'auto-efficacité à court et à long terme et a réduit le stress lié au diabète ⁽³⁶⁵⁾.

L'éducation sur l'autogestion intègre des connaissances et des compétences de base concernant l'auto-surveillance de la glycémie, la prévention et la prise en charge de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie, l'alimentation saine, l'activité physique, l'adhésion au traitement, les ajustements thérapeutiques, la gestion du stress, la gestion du sommeil (un nombre d'heure de sommeil entre 6 à 8 H/jour), ainsi que la prévention et la surveillance des complications ^(124,366-368). Il est possible de parfaire l'acquisition de ces connaissances par des interventions cognitivo-comportementales afin de réaliser un changement à long terme des comportements d'autogestion ^(369,370). Ces interventions peuvent inclure la résolution de problèmes, une thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la gestion du stress, l'établissement d'objectifs et des techniques de relaxation. Les TCC sont particulièrement indiquées en cas de dépression, d'anxiété, de difficulté d'acceptation de la maladie ou de troubles du comportement alimentaire sévères.

Les interventions cognitivo-comportementales ont des points communs, notamment une approche axée sur le patient, une prise de décision partagée, l'acquisition de compétences en résolution de problème et la mise en œuvre de plans d'action orientés vers les objectifs que s'est fixé le patient ^(371,372).

L'éducation sur l'autogestion du diabète a pour fondement l'établissement d'une relation de confiance et de collaboration entre le patient et le professionnel de la santé ^(356,373).

De nombreuses revues systématiques montrent que l'accès à une équipe pluridisciplinaire permet une amélioration de l'équilibre glycémique, lipidique et tensionnel ⁽³⁵¹⁾. Les interventions axées sur l'éducation en matière de diabète faisant appel à une combinaison de professionnels de la santé (éducateurs spécialisés en diabète) ont permis de mieux contrôler les paramètres glycémiques chez les patients diabétiques de type 2 (-1,84 % de l'HbA1c) que les interventions faisant intervenir uniquement du personnel infirmier (-0,80 %) ou non infirmier (-0,77 %) ⁽³⁷⁴⁾.

En plus de la collaboration professionnelle, il existe d'autres données probantes sur l'utilité des technologies nouvelles dans le cadre de l'éducation sur l'autogestion du diabète. Par exemple, internet peut accroître l'ac-

cès de nombreux patients à l'éducation en ligne sur le diabète et leur permettre d'apprendre à leur propre rythme en conseillant des sites fiables. Autre exemple, la possibilité pour une personne d'interagir avec un professionnel de la santé ou de lui envoyer un message est une option intéressante ⁽²⁴²⁾. D'après une méta-analyse sur les interventions informatisées d'autogestion du diabète axées sur le DT2 (par l'intermédiaire d'applications web et mobiles), ces activités ont eu un effet bénéfique modeste sur le taux d'HbA1c (-0,2%), mais cet effet était accru dans le sous-groupe de la téléphonie mobile (-0,5%) ⁽³⁷⁵⁾. Les applications mobiles, surtout l'envoi de textos, peuvent aussi être utilisées comme des outils didactiques pour améliorer les résultats chez les patients diabétiques de type 2 ⁽³⁷⁶⁾. Ainsi, les technologies actuelles, telles que les applications en ligne, les systèmes de surveillance du glucose et les messages textuels brefs peuvent être utilisées pour faciliter l'autogestion et améliorer le contrôle glycémique ^(376,377).

Le contenu et les composantes axées sur l'acquisition de compétences de l'éducation sur l'autogestion sont des plus efficaces lorsqu'ils tiennent compte du type de diabète et du traitement recommandé, de la capacité d'apprentissage et d'adaptation au changement de la personne, de sa culture et de ses croyances qui en découlent, de ses opinions et de ses préférences en matière de santé, de son niveau de littératie, des obstacles socio-économiques et d'autres problèmes de santé ^(378,379). Il est primordial que les services d'éducation soient personnalisés et donc adaptés au niveau socio-économique et culturel des patients. Un ensemble d'études contrôlées avec répartition aléatoire et de revues systématiques montre que les soins médicaux adaptés entraînent une réduction des taux d'HbA1c et une amélioration des connaissances ^(354,380-382). Par ailleurs, l'ajout de support éducatif adapté au niveau d'instruction du patient est nécessaire pour améliorer les connaissances, l'autogestion et les mesures de l'HbA1c en particulier chez les patients ayant un faible niveau d'instruction ⁽³⁸³⁻³⁸⁵⁾.

Le soutien familial et social a également un effet positif sur le contrôle glycémique et les comportements d'autogestion ^(382,386,387). Les interventions ciblant la capacité familiale à gérer le stress ont entraîné une diminution des conflits. En outre, le fait d'avoir un partenaire qui participe aux soins a eu un effet positif sur le contrôle glycémique ⁽³⁸⁷⁾. Ainsi, l'éducation doit également cibler la capacité de la famille des diabétiques de type 2 à gérer le stress ou les conflits liés au diabète (en particulier, les patients dépendants, les patients à haut risque d'hypoglycémie, à haut risque podologique et à haut risque cardiovasculaire) ^(60,387).

4.3. Encadrement de l'autogestion

Selon un nombre croissant de données probantes, l'encadrement de l'autogestion peut prolonger les bienfaits de l'éducation sur l'autogestion ^(60,351-353,360). Sans encadrement, les améliorations statistiquement et cliniquement significatives du taux d'HbA1c ont rarement été maintenues pendant plus de trois mois ^(60,351-353). Une communication fréquente est la clé du succès des interventions d'une équipe multidisciplinaire de soins diabétologiques, en milieu hospitalier, comme en milieu communautaire ^(354,382).

Même si les éducateurs spécialisés en diabétologie ont toujours dispensé des services d'encadrement de l'autogestion, il leur est de plus en plus difficile d'offrir et de maintenir certains de ces services, notamment le suivi fréquent et la gestion en continu, compte tenu de l'augmentation du nombre de patients diabétiques, de la complexité des soins personnalisés du diabète, ainsi que du temps et des ressources limités ⁽³⁵⁶⁾.

Il est possible d'épargner du temps et d'offrir des services efficaces d'encadrement de l'autogestion grâce à la disponibilité actuelle de plusieurs technologies déjà citées ^(351,376,384,388,389).

Ces services d'encadrement sur l'autogestion du diabète peuvent être assurés par des pairs ou des éducateurs et peuvent être effectués sous forme de coaching et/ou de suivi téléphonique ^(351,353,356,360,365) ou dans le cadre d'association de patients diabétiques.

V. Suivi et complications

1. Surveillance de l'équilibre glycémique

Recommandation

Il est suggéré chez la plupart des diabétiques, de mesurer le taux d'HbA1c tous les trois mois pour confirmer l'atteinte ou le maintien des objectifs glycémiques [consensus d'experts, niveau 4]. En période de stabilité du traitement, lorsque des comportements sains sont adoptés et que les objectifs glycémiques sont atteints, un dosage de l'HbA1c devrait être réalisé au moins tous les six mois [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Le dosage de l'HbA1c donne une estimation fiable de la glycémie moyenne des 8 à 12 dernières semaines⁽³⁹⁰⁾. Ainsi, la glycémie moyenne des 30 jours précédant immédiatement le prélèvement sanguin représente 50 % de la valeur de l'HbA1c, alors que les taux des 90 à 120 jours précédents ne sont responsables que de 10 % de sa valeur^(391,392). Dans certaines circonstances, le taux d'HbA1c peut ne pas être un reflet fidèle de la glycémie (tableau 2). L'HbA1c est un bon indicateur de l'efficacité du traitement et doit être mesurée au moins tous les trois mois si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints et qu'un ajustement ou un changement de traitement est nécessaire. Lorsque les objectifs glycémiques sont atteints et maintenus, le dosage de l'HbA1c peut être envisagé tous les six mois^(393,394).

Recommandation :

Chez le diabétique traité par insuline basale, il est suggéré de mesurer la glycémie capillaire à jeun pour ajuster la dose d'insuline afin d'atteindre les objectifs glycémiques à jeûn [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Chez les diabétiques qui nécessitent plus d'une dose d'insuline par jour, il est suggéré de considérer la mesure de la glycémie capillaire au moins 3 fois par jour et au mieux, avant et 2 H après les repas et au coucher [catégorie C, niveau 3].

Recommandation :

Chez les patients traités par insuline, il est recommandé de mesurer la glycémie capillaire durant les périodes de jeûne, avant l'exercice physique et les collations, et si une hypoglycémie est suspectée et durant sa correction jusqu'à la normoglycémie [catégorie B, niveau 2]

Argumentaire :

L'autosurveillance glycémique par dispositifs classiques d'auto-surveillance de la glycémie (ASG) ou d'un dispositif plus récent, comme un système flash d'autosurveillance du glucose (SFASG), peut servir de complément utile au dosage de l'HbA1c. L'ASG est le meilleur outil pour confirmer et ainsi traiter adéquatement l'hypoglycémie. Elle permet au diabétique d'améliorer la capacité de l'autogestion et l'observance thérapeutique ainsi que documenter les écarts alimentaires en surveillant la glycémie post-prandiale^(261,395).

Le diabétique de type 2 et l'équipe de soins diabétologiques peuvent utiliser l'information recueillie pour guider les modifications et les ajustements thérapeutiques à long terme ou pour prendre des décisions à court terme, comme celle d'ajuster la dose d'insuline. Dans les situations où l'HbA1c ne reflète pas exactement la

glycémie, l'ASG est nécessaire au maintien d'un bon équilibre glycémique ⁽³⁹⁶⁾.

Au cours d'une large étude menée auprès de sujets diabétiques insulino-traités avec un DT2 stable, une amélioration du contrôle glycémique a été constatée avec au moins trois mesures par jour ⁽³⁹⁷⁾. Des mesures plus fréquentes, soit avant les repas et deux heures après ^(397,398), et parfois la nuit, sont des renseignements souvent très utiles pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne méconnue ⁽³⁹⁹⁻⁴⁰²⁾.

Pour le diabétique sous une insulinothérapie basale une glycémie capillaire à jeun permet une adaptation thérapeutique et un meilleur contrôle de l'HbA1c ^(403,404).

Recommandation :

Chez les diabétiques de type 2 non traités par insuline, la fréquence de l'ASG est variable :

- Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint, la fréquence dépend du type d'antihyperglycémiant et du risque d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2].
- Si l'objectif d'HbA1c est atteint ou si le traitement antihyperglycémiant n'est pas associé à un risque d'hypoglycémie, la mesure quotidienne de la glycémie capillaire n'est pas recommandée sauf en cas de maladie ou de risque d'hyperglycémie (chirurgie, traitement stéroïdien) pouvant nécessiter des mesures plus fréquentes [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Chez les diabétiques de type 2 traités par les antihyperglycémiant non insuliniques, il est plus difficile d'établir dans quelle mesure et à quelle fréquence l'auto surveillance améliore le contrôle glycémique ^(261,395,405). Une série de méta-analyses récentes a montré une légère réduction du taux d'HbA1c (- 0,2 % à - 0,5 %), chez les patients faisant un autocontrôle glycémique comparativement à ceux qui ne le faisaient pas ⁽⁴⁰⁶⁻⁴¹²⁾. Les réductions du taux d'HbA1c associées à l'ASG étaient plus importantes lorsque le taux initial d'HbA1c dépassait 8 % ^(396,406,409).

Chez le diabétique de type 2, l'ASG a été la plus efficace pendant les six premiers mois suivant le diagnostic ⁽⁴¹³⁾.

Les données sont moins claires quant à la fréquence à laquelle l'ASG, une fois recommandée, doit être réalisée chez le diabétique de type 2 non insulino-traité. L'ASG doit être envisagée pour prévenir, reconnaître et traiter l'hypoglycémie chez les personnes dont le traitement comprend un insulinosécréteur, en raison du risque accru d'hypoglycémie associé à cette classe d'antihyperglycémiant ⁽⁷²⁾.

2. Hypoglycémie

Recommandation :

Il est recommandé d'informer tous les patients diabétiques traités par insuline ou insulinosécréteurs, ainsi que leurs proches du risque de survenue d'hypoglycémie, de ses facteurs favorisants, des symptômes et de leur enseigner comment la prévenir et la traiter [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé de vérifier à chaque visite si le patient diabétique a présenté des épisodes d'hypoglycémie et en évaluer la cause, la fréquence, l'horaire, les symptômes, la perception, la gravité et le traitement ainsi que les risques liés à la conduite d'un véhicule en situation d'hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Chez les sujets diabétiques présentant un risque accru d'hypoglycémie ou une mauvaise perception des symptômes de l'hypoglycémie, les stratégies suivantes peuvent être déployées pour en réduire le risque :

- Il est suggéré d'éviter la prescription de traitement à risque accru d'hypoglycémie récidivante ou grave (cf. : traitement pharmacologique) [consensus d'experts, niveau 4].
- Il est suggéré d'instaurer une éducation thérapeutique personnalisée visant la réduction du risque d'hypoglycémie tout en maintenant l'équilibre glycémique requis pour chaque patient avec prise en charge globale et des suivis rapprochés [consensus d'experts, niveau 4].
- Il est suggéré de renforcer l'autosurveillance de la glycémie, notamment pendant la nuit [consensus d'experts, niveau 4].
- Il est suggéré de fixer des objectifs glycémiques moins stricts pour une période pouvant atteindre trois mois [consensus d'experts, niveau 4].
- Il est suggéré d'assurer une prise en charge psychologique afin d'améliorer le vécu des hypoglycémies [catégorie C, niveau 3]

Recommandation :

Il est recommandé de traiter une hypoglycémie légère ou modérée par l'ingestion de 10 à 15 g de glucose (30 à 50 ml de sérum glucosé à 30% ou deux à 3 morceaux de sucre ou leur équivalent) [catégorie B, niveau 2], à renouveler 15 mn après si la glycémie demeure inférieure à 3,9 mmol/l (0,7g/l) [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé de traiter une hypoglycémie sévère chez un patient diabétique conscient par l'ingestion de 20 g de glucides (60 ml de sérum glucosé à 30% ou quatre morceaux de sucre ou leur équivalent). 15 g de glucose additionnels doivent être ingérés 15 mn après si la glycémie demeure inférieure à 3,9 mmol/l (0,7 g/l) [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé devant une hypoglycémie sévère chez un patient diabétique inconscient d'administrer :

- Sans accès veineux : 1 mg de glucagon par voie sous-cutanée (S/C) ou intramusculaire (IM) lorsque ce traitement est disponible.

Les proches d'un patient diabétique exposé à l'hypoglycémie sévère doivent apprendre à administrer le glucagon. L'injection de glucagon doit être évitée chez les patients ayant un DT2 traité par sulfonylurées (sulfamides hypoglycémifiants). Il est suggéré de référer par la suite le patient au service des urgences [consensus d'experts, niveau 4].

- Avec accès veineux : 15 à 25 g de glucose (50 à 85 de sérum glucosé à 30%) en 1 à 3 minutes puis relais par perfusion de sérum glucosé à 10 % jusqu'à reprise de la conscience [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est suggéré, une fois la glycémie corrigée et le patient conscient, de prendre le repas ou la collation habituellement prévus à ce moment de la journée afin de prévenir la récurrence de l'hypoglycémie. Le patient doit prendre une collation supplémentaire (contenant 15 g de glucides et une source de protéines) si le prochain repas est dans plus d'une heure [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation

Il est recommandé après une hypoglycémie sévère, que le patient consulte son médecin traitant pour réajustement du traitement antidiabétique [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'hypoglycémie iatrogène est un obstacle majeur à l'atteinte des objectifs glycémiques. Une hypoglycémie peut être grave et entraîner une confusion, un coma ou des convulsions, exigeant ainsi l'intervention d'une tierce personne.

Quand le risque d'hypoglycémie est important, il est souvent nécessaire de fixer des objectifs glycémiques moins rigoureux ^(414,415).

La fréquence et la gravité de l'hypoglycémie entraînent des conséquences sur la qualité de vie ⁽⁴¹⁶⁾ et la crainte de futurs épisodes d'hypoglycémie ⁽⁴¹⁷⁾.

Cette crainte est associée à une diminution de l'autocontrôle des soins et à une maîtrise inadéquate de la glycémie ⁽⁴¹⁸⁻⁴²⁰⁾, d'où la nécessité de prévenir, de reconnaître et de traiter les hypoglycémies provoquées par l'insuline ou les insulinosécréteurs (cf. : traitement pharmacologique).

2.1. Définition

L'hypoglycémie est définie par la triade suivante :

- L'apparition de symptômes neurovégétatifs ou neuroglucopéniques (tableau 13)
- Une glycémie basse inférieure à 3,9 mmol/l (0,7g /L) ⁽⁴²¹⁾
- Disparition rapide des symptômes après l'administration de glucose ou saccharose ⁽⁴²²⁾.

Signes neurovégétatifs	Signes neuroglucopéniques
Tremblements Palpitations Transpiration Anxiété Faim Nausées Paresthésies	Difficultés de concentration Confusion Faiblesse, somnolence Altérations de la vue Difficultés d'élocution Maux de tête, étourdissements Troubles du comportement Coma, convulsions, décès

Tableau 13 : Signes cliniques de l'hypoglycémie

La sévérité de l'hypoglycémie est établie en fonction des manifestations cliniques (tableau 14).

Légère : Présence de symptômes neurovégétatifs. La personne est en mesure de se traiter elle-même.
Modérée : Présence de symptômes neurovégétatifs et neuroglucopéniques. La personne est en mesure de se traiter elle-même.
Sévère : Le patient a besoin de l'aide d'une tierce personne. Une perte de conscience peut survenir. La glycémie est habituellement inférieure à 2,8 mmol/l (0,5g/l).

Tableau 14 : Sévérité de l'hypoglycémie ⁽⁴²³⁾

2.2. Facteurs de risque

Les FDR d'hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 sont mentionnés dans le tableau 15 ⁽⁴²⁴⁻⁴³⁰⁾. Les patients qui présentent un risque élevé d'hypoglycémie (personne âgée, vivant seule, malnutri,) ainsi que leurs proches, doivent en être avisés et recevoir des conseils sur la prévention et le traitement de l'hypoglycémie. Il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster l'insulinothérapie chez certains patients pour réduire ce risque. Devant toute hypoglycémie il est impératif de rechercher un facteur déclenchant (erreur thérapeutique, activité physique non programmée, saut de repas, apport calorique insuffisant...).

• Antécédents d'hypoglycémie sévère	• Faibles connaissances médicales
• Taux d'HbA1c < 6,0 %	• Grossesse
• Non-perception de l'hypoglycémie	• Personnes âgées
• Traitement par insuline ou insulinosécréteurs	• Trouble cognitif
• Longue durée de l'insulinothérapie	• Insuffisance surrénalienne, hépatique et rénale
• Neuropathie autonome	• Irrégularité de la prise alimentaire
• Faible statut économique	• Prise médicamenteuse*

Tableau 15 : Facteurs de risque d'hypoglycémie

Tout patient diabétique doit être informé et averti que certains médicaments potentialisent l'effet des hypoglycémisants (tableau 16).

- Cibenzoline (cipralan®)	- Lidocaïne
- Disopyramide (rythmodan®)	- Quinine
- Pentamidine	- Acide acétylsalicylique à forte dose
- Indométhacine	- β-bloquant
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	- Cotrimoxazole (Bactrim®)
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	

Tableau 16 : Principaux médicaments hypoglycémisants ^(83,84)

Des hypoglycémies répétitives peuvent entraîner une altération de la contre-régulation glycémique et la non-perception de l'hypoglycémie ⁽⁴³¹⁾. Du fait de l'abaissement du seuil d'apparition des symptômes neurovégétatifs, les symptômes neuroglucopéniques sont au premier plan avec confusion ou perte de conscience. L'hypoglycémie sévère est le principal obstacle à l'atteinte des objectifs glycémiques et elle survient souvent pendant le sommeil ou quand le patient ne perçoit pas l'hypoglycémie ^(432,433). La réponse sympatho-surrénalienne à l'hypoglycémie est réduite pendant le sommeil ainsi qu'après une séance d'exercices ou par la consommation d'alcool ^(434,435).

L'hypoglycémie nocturne asymptomatique est courante et dure souvent plus de quatre heures ^(400,401,432,436). La non-perception de l'hypoglycémie et l'altération de la contre-régulation glycémique peuvent être réversibles. La stricte prévention de l'hypoglycémie pendant une période allant de deux jours à trois mois a été associée à une amélioration de la perception de l'hypoglycémie sévère et/ou des réponses des hormones de la contre-régulation ^(437,438). Pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, les patients qui reçoivent une insulinothérapie intensive doivent périodiquement mesurer leur glycémie au cours de la nuit, au moment correspondant à l'effet maximal de l'insuline administrée au coucher. Des programmes d'éducation personnalisés et une prise en charge psychologique pourraient contribuer à améliorer la perception de l'hypoglycémie et réduire la fréquence des hypoglycémies sévères ^(439–441).

2.3. Complications

Les risques de l'hypoglycémie à court terme comprennent les accidents domestiques, les accidents de travail et les accidents de la route. À long terme, l'hypoglycémie sévère peut entraîner dans de rares cas une légère déficience intellectuelle et des séquelles neurologiques ⁽⁴⁴²⁾.

Les patients atteints de troubles cognitifs présentent un risque élevé d'épisodes d'hypoglycémie sévère, probablement en raison d'erreurs de médication ^(426,443,444).

Chez les patients diabétiques de type 2 présentant un risque établi ou très élevé de MCV, il existe une association manifeste entre l'augmentation de la mortalité et l'hypoglycémie sévère ^(81,85) ainsi que l'hypoglycémie symptomatique ⁽⁸⁰⁾.

L'hypoglycémie est associée à une augmentation de la FC, de la PAS, de la contractilité myocardique, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque et peut entraîner des variations du segment ST et de l'onde T accompagnées d'un allongement de l'intervalle QT (ralentissement de la repolarisation), ce qui peut accroître le risque d'arythmies ^(445,446). Toutefois, l'hypoglycémie sévère peut également s'avérer un marqueur de vulnérabilité sans contribution causale directe à l'augmentation de la mortalité ⁽⁴⁴⁷⁾.

2.4. Traitement

En pratique, 15 g de glucose (monosaccharide) sont requis pour provoquer une augmentation de la glycémie d'environ 2,1 mmol/l (0,4g/l) en 20 minutes, ce qui permet la disparition des symptômes chez la plupart des patients ^(448–452). Cette intervention n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les patients présentant une gastroparésie. Une dose de 20 g de glucose administrée par voie orale provoquera une augmentation de la glycémie d'environ 3,6 mmol/l (0,6g/l) en 45 minutes ^(449,450). D'autres choix, comme les jus, augmentent plus lentement la glycémie et procurent une disparition des symptômes ^(451,452).

Le glucagon à 1 mg administré par voie S/C ou IM provoque une augmentation importante de la glycémie (de 3,0 à 12,0 mmol/l) (0,5 à 2,2g/l) en 60 minutes ⁽⁴⁵³⁾. L'efficacité du glucagon est moindre chez les personnes ayant consommé plus de deux boissons alcoolisées, après un jeûne prolongé et chez les personnes présentant une maladie hépatique avancée ^(454,455). Toutefois ce traitement est à éviter chez les personnes traitées par sulfamides hypoglycémiantes puisque le glucagon peut stimuler la sécrétion d'insuline. Or, les sulfonyles induisent une sécrétion d'insuline en court-circuitant les étapes de régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose. La sécrétion d'insuline persiste sous sulfonyle quelle que soit la glycémie. Par conséquent, l'administration de glucagon lorsqu'une hypoglycémie est causée par une sulfonyle pourrait aggraver la situation en augmentant la sécrétion d'insuline ⁽⁴⁵⁶⁾.

2.5. Prévention de l'hypoglycémie :

La prévention des hypoglycémies repose sur l'identification systématique des facteurs de risque pour l'hypoglycémie et l'éducation thérapeutique du patient ainsi que son entourage familial, scolaire ou professionnel avec comme objectif d'adapter le traitement au mode de vie du patient. Il serait alors nécessaire de :

- Respecter les apports glucidiques au cours des repas, connaître la valeur glucidique des différents aliments, prendre une collation glucidique en attendant un repas tardif, prendre une collation au coucher si la glycémie au coucher est inférieure à un seuil à fixer pour chaque patient (en général <1,20g/l),
- Adapter son traitement en cas d'activité physique ou sportive (prendre une collation glucidique avant un exercice physique prévu, diminuer d'environ 20 % la dose d'insuline avant un effort physique prévu, mais aussi après l'effort).
- Contrôler sa glycémie capillaire avant de conduire un véhicule.
- Reconnaître les signes du malaise hypoglycémique et les moyens de resucrage par voie orale (avoir toujours sur soi 3 à 6 morceaux de sucre dans la poche pour se resucrer dès les premiers symptômes).
- Ne pas jeuner Ramadan sans avoir préalablement consulter son médecin.
- Eduquer le patient sur la technique d'injection de l'insuline.
- Enseigner à l'entourage les signes de l'hypoglycémie et la conduite à tenir en cas de besoin.

3. Urgences hyperglycémiques

Recommandation :

Chez l'adulte présentant une acidocétose diabétique (ACD) ou un syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (SHH), il est recommandé que le traitement repose sur les mesures de réanimation, l'insulinothérapie par voie IV et la réhydratation. Cette prise en charge doit aussi associer : la prévention de l'hypokaliémie et de l'œdème cérébral à la suite d'une réduction rapide de l'osmolarité sérique, la thromboprophylaxie, la recherche et le traitement des causes déclenchantes [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

En présence de :

- ACD, il est suggéré que la réhydratation repose sur l'administration par voie IV d'une solution de chlorure de sodium à 9‰ enrichie en potassium à raison de 500 ml/H pendant quatre heures, puis de 250 ml/H pendant les quatre heures suivantes [catégorie B, niveau 2], la vitesse de perfusion initiale pouvant être plus rapide (soit de 1 à 2 L/H) en présence d'une déshydratation sévère ou de signes de choc [consensus d'experts, niveau 4].
- SHH, il est suggéré que la réhydratation et la correction des troubles électrolytiques constituent les principales mesures thérapeutiques.

Elles doivent se baser sur la perfusion du sérum salé isotonique à 9‰ en première intention tout en tenant compte du terrain du patient [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Une adaptation de la perfusion (remplacement du sérum salé isotonique par du sérum glucosé à 5%) est recommandée une fois que la glycémie atteint 14,0 mmol/l (2,5 g/l), afin de prévenir l'hypoglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

En présence d'ACD, il est recommandé d'administrer par voie IV une dose initiale d'insuline à courte durée d'action à la dose de 0,10 unité/kg/H à la pousse seringue électrique ou à défaut en bolus IV ou IM horaire jusqu'à disparition de la cétose [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est recommandé de rechercher l'ACD euglycémique chez les patients traités par les iSGLT-2 qui présentent des symptômes évocateurs même si leur glycémie n'est pas élevée [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'ACD et le SHH sont des urgences diabétiques qui ont des caractéristiques communes. En présence d'une carence insulinaire, l'hyperglycémie entraîne des pertes urinaires d'eau et d'électrolytes (sodium, potassium, chlorure) et il en résulte une diminution du volume liquidien extracellulaire (VLE) et une sortie du potassium des cellules. Une acidocétose résulte de l'augmentation des taux de glucagon et de la carence insulinaire ou de la suppression de la libération d'insuline causée par l'augmentation des taux de catécholamines. Le trouble dominant en présence d'une décompensation cétosique du diabète est l'ACD, alors que les principales caractéristiques du SHH sont la diminution du VLE et l'hyperosmolarité. On privilégie le terme « syndrome hyperglycémique hyperosmolaire » plutôt que le terme « coma hyperosmolaire non cétosique » pour décrire cet état, car en réalité, moins du tiers des personnes présentant un SHH sombrent dans le coma ⁽⁴⁵⁷⁾.

Les facteurs de risque d'ACD comprennent un diabète nouvellement diagnostiqué, l'omission des injections d'insuline, une infection, un IDM, une affection chirurgicale aiguë, un traumatisme, certains médicaments dont les glucocorticoïdes, la thyrotoxicose ou la consommation de cocaïne et d'antipsychotiques atypiques.

Le SHH est beaucoup moins fréquent que l'ACD ^(458,459). Il peut être déclenché par les facteurs ci-dessus, mais aussi suite à une intervention chirurgicale, la prise de certains médicaments dont les diurétiques et les glucocorticoïdes, le jeûne de ramadan, la saison estivale, le handicap moteur ou mental avec perte d'autonomie. Il est important de rechercher une infection car 40 à 60 % des personnes atteintes du SHH présentent une infection ⁽⁴⁶⁰⁾.

Pour éviter les décompensations hyperglycémiques, le groupe d'experts recommande aux patients diabétiques de ne pas arrêter leur traitement, d'éviter les causes déclenchantes, de majorer leur traitement tout en assurant une ASG en cas de situations hyperglycémiantes et de veiller à une hydratation suffisante des patients âgés dans les situations à risque de SHH, grâce à une éducation thérapeutique du patient et de son entourage.

3.1. Tableau clinique

Le tableau clinique de l'ACD comprend l'accentuation des signes et des symptômes d'hyperglycémie, les signes d'acidose ainsi que ceux de la cause déclenchante (tableau 17). Dans les cas du SHH, on observe souvent une diminution plus importante du VLE et une altération de l'état de conscience (proportionnelles à l'augmentation de l'osmolarité plasmatique). De plus, le SHH peut être associé à divers troubles neurologiques, dont les convulsions ou un état évoquant un AVC, qui peuvent disparaître une fois l'osmolarité normalisée ^(459,461,462). L'examen clinique doit rechercher une pathologie intercurrente responsable du SHH, qu'il faudra traiter de façon concomitante, comme dans le cas de l'ACD.

3.2. Diagnostic

Le diagnostic d'une ACD ou d'un SHH doit être évoqué chaque fois qu'un patient présente une hyperglycémie marquée, surtout en présence de symptômes évocateurs (voir ci-dessus). Comme le montre le tableau 17, pour poser le diagnostic et déterminer la gravité de l'ACD ou du SHH, il faut évaluer les paramètres suivants : la glycémie, la présence de corps cétoniques dans les urines, le taux d'électrolytes (et trou anionique), la créatinine plasmatique, l'osmolarité plasmatique et la gazométrie sanguine. La gravité de la décompensation métabolique est aussi déterminée selon le niveau de conscience, la cause déclenchante et la présence de complications ⁽⁴⁵⁷⁾.

En général au cours de l'ACD, le pH artériel est $< 7,3$, le bicarbonate sérique est ≤ 15 mmol/l, le trou anionique > 12 mmol/l avec présence de corps cétoniques dans le sérum ou les urines ^(457,463-465). La glycémie dépasse en général 14,0 mmol/l (2,5 g/l), mais elle peut être moindre, en particulier lorsque la personne est traitée par des iSGLT-2 ⁽⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁹⁾.

	Acidocétose	SHH
Signes cliniques	Polyurie, polydipsie, asthénie, polypnée, nausées, vomissements et douleurs abdominales Déshydratation extra ± intracellulaire Troubles de la conscience (obnubilation, coma calme) Signes cliniques relatifs à la cause déclenchante	Polyurie, polydipsie, soif, asthénie intense Déshydratation généralement globale Troubles de la conscience, coma Signes cliniques relatifs à la cause déclenchante
Critères du diagnostic biologique	Glycémie > 14 mmol/l Cétonurie à « ++ » ou plus pH sanguin < 7,30 Bicarbonates < 15 Osmolarité plasmatique variable, en règle générale normale ou peu élevée	Glycémie > 33 mmol/l Cétonurie absente pH sanguin ≥ 7,30 Osmolarité plasmatique > 320 mOsm/L
Facteurs déclenchants	Omission ou réduction des doses d'insuline Mauvaise conservation d'insuline Erreur de technique d'injection d'insuline Infections intercurrentes IDM AVC Urgences chirurgicales Greffe d'organe Thyrotoxicose Traumatisme Médicaments : glucocorticoïdes+++ Grossesse Hypokaliémie Stress émotionnel	Omission des injections d'insuline Infection IDM AVC Traumatisme, canicule Médicaments : diurétiques, glucocorticoïdes Jeûne de ramadan, réduction apport hydrique Handicap moteur, handicap mental (démence)
Signes cliniques de gravité	Dyspnée de Kussmaul, Odeur cétonique de l'haleine Altération de l'état de conscience Déshydratation extracellulaire et/ou intracellulaire sévère	Altération de l'état de conscience, coma Troubles neurologiques : confusion, convulsions, désorientation, AVC, Complications thromboemboliques
Signes biologiques de gravité	pH < 7 Bicarbonates < 10 mmol/l Trou anionique > 16 mmol/l Insuffisance rénale aigue Dyskaliémie	Dyskaliémie Hypernatrémie Insuffisance rénale aigue

Tableau 17 : Caractéristiques cliniques, biologiques et critères de gravité de l'acidocétose diabétique et du syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique

3.3. Prise en charge

Les objectifs de la prise en charge sont la normalisation du VLE et de l'irrigation des tissus, la correction de l'acidocétose, des déséquilibres électrolytiques et de l'hyperglycémie, ainsi que le diagnostic et le traitement de la cause déclenchante. Le tableau 18 donne les grandes lignes de la réhydratation et la figure 5 présente un algorithme de prise en charge et les formules pour la détermination des valeurs clés.

L'ACD et le SHH doivent de préférence être traités dans une unité de soins intensifs ou dans une unité de soins courants ^(457,463,464) par un spécialiste ^(470,471). La volémie (y compris l'apport en eau et les pertes physiologiques), les signes vitaux, l'état neurologique, les taux d'électrolytes dans le plasma, le trou anionique, l'osmolalité et la glycémie doivent être surveillés de près, au moins toutes les deux heures au départ ^(457,463,464). Les mesures de la glycémie capillaire ne sont pas fiables en présence d'une acidose grave ⁽⁴⁷²⁾. Il faut diagnostiquer les causes déclenchantes et administrer le traitement approprié ^(457,463,464).

➡ **Diminution du volume liquidien extracellulaire :**

Le déficit sodique, qui est en général de 7 à 10 mmol/kg en présence d'ACD ⁽⁴⁷³⁾ et de 5 à 13 mmol/kg en présence du SHH, et les pertes d'eau (100 ml /kg et de 100 à 200 ml /kg, respectivement) entraînent une diminution du VLE, qui s'accompagne habituellement d'une diminution du volume liquidien intracellulaire ⁽⁴⁷³⁾. La normalisation du VLE améliore l'irrigation des tissus et réduit la glycémie tant par la dilution que par l'augmentation des pertes urinaires de glucose. Le rétablissement du VLE, par l'administration initiale trop rapide de liquides, a été associé à un risque accru d'œdème cérébral ^(474,475).

La réhydratation initiale doit se faire par une solution physiologique salée par voie intraveineuse à raison de 1 à 2 L/H en cas de choc, autrement à raison de 500 ml /H pendant quatre heures, puis une solution IV à raison de 250 ml /H ^(476,477).

➡ **Déficit potassique :**

Le déficit potassique est en général de 2 à 5 mmol/kg en présence d'ACD et de 4 à 6 mmol/kg en présence du SHH ⁽⁴⁷⁴⁾. On recommande habituellement d'amorcer la recharge potassique quand le taux de potassium dans le plasma est de moins de 5,0 à 5,5 mmol/l, une fois que la diurèse a été établie, soit en général une fois que le patient reçoit le deuxième litre de solution physiologique salée. Si la kaliémie est normale ou basse, il faut administrer sur-le-champ une solution IV contenant de 10 à 40 mmol/l de potassium à une vitesse maximum de 40 mmol/H.

En cas d'hypokaliémie franche (taux de potassium <3,3 mmol/l), il faut retarder les injections d'insuline jusqu'à ce que l'administration de potassium à raison de 40 mmol/H ait produit un taux de potassium dans le plasma d'au moins 3,3 mmol/l ^(457,463). En présence du SHH, il est raisonnable de traiter le déficit potassique de la même façon.

➡ **Acidose métabolique :**

L'acidose métabolique est une importante composante de l'ACD. En présence du SHH, l'acidose est minime ou absente. Lors de l'ACD, l'insuline est le traitement principal qui permet de stopper la production de corps cétoniques, alors que la réhydratation aurait comme effet la correction des pertes hydriques et des troubles ioniques ⁽⁴⁷⁸⁾. L'administration d'insuline à courte durée d'action (0,1 unité/kg/H) est recommandée ⁽⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹⁾. Il n'existe pas de données concluantes appuyant l'utilisation initiale d'un bolus d'insuline.

Au cours d'essais contrôlés avec répartition aléatoire, l'administration IV de bicarbonate de sodium pour le traitement de l'acidocétose a été sans effet sur les résultats thérapeutiques ⁽⁴⁸²⁻⁴⁸⁴⁾. Le traitement par le bicarbonate de sodium peut être envisagé chez les adultes en présence d'un choc ou si le pH artériel est inférieur à 7,0. Par exemple, on peut administrer au moyen d'une perfusion d'une heure, l'équivalent de 50 mmol de bicarbonate de sodium mélangé à 200 ml d'une solution aqueuse de glucose à 5 %, à intervalles d'une ou deux heures et jusqu'à ce que le pH soit d'au moins 7,0 ^(457,463). Les risques potentiels associés à l'administration de bicarbonate de sodium comprennent l'hypokaliémie qui peut aggraver la cétose, l'œdème cérébral et la survenue tardive d'une alcalose métabolique ⁽⁴⁸⁵⁾.

➡ **Hyperosmolarité :**

L'hyperosmolarité est causée par l'hyperglycémie et le déficit hydrique. La concentration sérique de sodium peut toutefois être réduite en raison de la sortie d'eau des cellules vers le compartiment extracellulaire. Pour pouvoir déterminer si un déficit hydrique est aussi présent, il faut corriger la concentration de sodium selon la glycémie (voire formule ci-dessous). En présence d'ACD, l'osmolarité plasmatique ne dépasse habituellement pas 320 mmol/l. En présence du SHH, l'osmolalité plasmatique est habituellement de plus de 320 mmol/l. Comme la réduction rapide de l'osmolarité est associée à un risque d'œdème cérébral ⁽⁴⁷⁵⁾, on recommande que l'osmolarité plasmatique soit réduite de 3 mmol/l/H au maximum ^(457,463); ce qui peut être fait en surveillant l'osmolarité plasmatique. Si l'osmolarité baisse trop vite malgré l'administration de glucose, il faut envisager d'augmenter la concentration de sodium dans la solution perfusée ^(457,463). On peut surveiller les déséquilibres hydriques à partir de la concentration plasmatique corrigée de sodium. Une myélinolyse centropontine a été associée à une correction trop rapide de l'hyponatrémie en cas de SHH ⁽⁴⁸⁶⁾.

La glycémie diminuera en raison de divers mécanismes, notamment le rétablissement du VLE ⁽⁴⁸⁷⁾, les pertes de glucose par diurèse osmotique ⁽⁴⁷⁸⁾, la diminution de la production de glucose médiée par l'insuline et le recaptage cellulaire accru du glucose.

Une fois que la glycémie atteint 14,0 mmol/l, l'administration de glucose par voie IV doit être amorcée pour prévenir l'hyperglycémie.

L'insulinothérapie dans le SHH peut être administrée par voie IV à des doses semblables ou inférieures à celle lors de l'ACD. Son but est essentiellement la correction de l'hyperglycémie majeure bien que dans le SHH l'acidémie est absente et la diminution de la glycémie est principalement attribuable au rétablissement du VLE et à la diurèse osmotique ^(457,463,487).

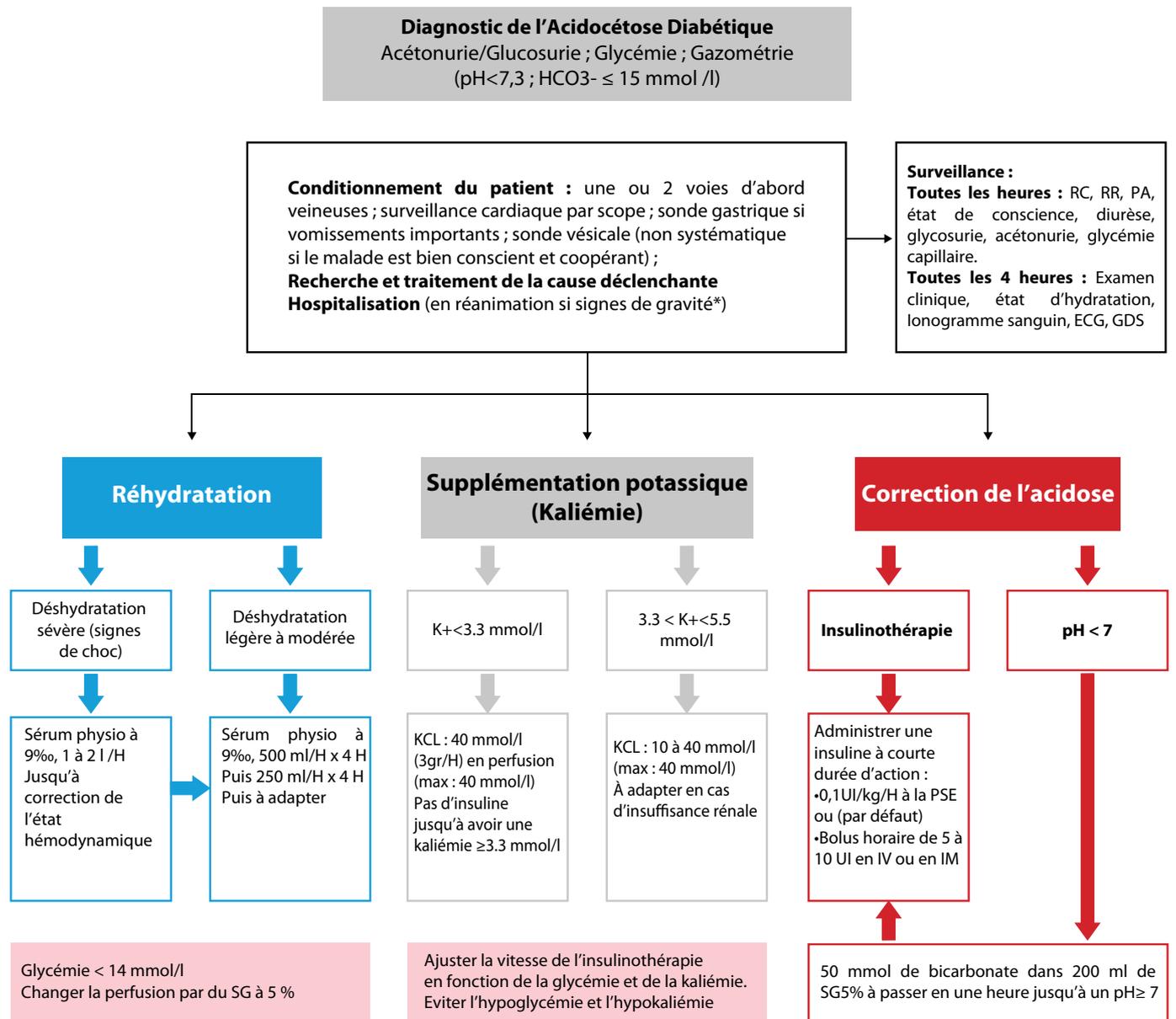
Natrémie corrigée = Na mesurée + 0,3 x (G - 5) si Gly en mmol/l
 Natrémie corrigée = Na mesurée + 1,6 x (G - 1) si Gly en g/l

Osmolarité (mosm/L) = [(Na + K) x 2] + [Urée (mmol/l)] + [glucose (mmol/l)]
 Valeurs usuelles dans le plasma : 290 +/- 5 mosm/L

1. Administrer une solution physiologique salée à une concentration de 9 ‰ par voie IV au départ. En cas de choc, administrer au départ 1 à 2 L en 1 H ; autrement, administrer 500 ml/H pendant quatre heures, puis 250 ml/H pendant quatre autres heures.
 En présence d'un SHH la durée de la réhydratation est plus prolongée (500 ml/H pendant 6 H, puis 250 ml/H pendant 12 H).
2. Ajouter du potassium sans tarder si la kaliémie est normale ou basse. Autrement, si la kaliémie initiale est élevée, n'ajouter du potassium qu'une fois que le taux de potassium dans le sérum est de moins de 5 à 5,5 mmol/l et que la diurèse est rétablie.
3. Une fois que la glycémie est de 14,0 mmol/l, switcher par du sérum glucosé à 5% pour la maintenir entre 12,0 et 14,0 mmol/l.
4. Si l'osmolalité plasmatique baisse de plus de 3 mmol/l/H ou si la concentration plasmatique corrigée de sodium est réduite, il faut continuer d'administrer une solution IV dont l'osmolarité est plus élevée (c.-à-d. qu'on peut devoir continuer à administrer la solution physiologique salée).

ACD : acidocétose diabétique ; SHH : syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire ; IV : intraveineux.

Tableau 18 : Principes de la réanimation hydro-électrolytique de l'ACD et du SHH



Signes de gravité * : troubles de la conscience, collapsus, bicarbonates < 10, pH < 7, kaliémie < 3,3 mmol/l
Examen clinique ** : état d'hydratation, état de conscience, constantes hémodynamiques

Figure 5 : Prise en charge de l'acidocétose diabétique chez l'adulte

4. Vaccination chez les diabétiques de type 2

Recommandation :

Il est recommandé de vacciner systématiquement les patients diabétiques au même titre que la population générale, conformément aux recommandations tunisiennes [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé de vacciner les patients diabétiques contre la grippe chaque année afin d'abaisser leur risque d'hospitalisation et de décès lié à cette maladie [consensus d'experts, niveau 4]

Recommandation :

Il est suggéré que les patients diabétiques reçoivent une vaccination contre le pneumocoque au même titre que ceux atteints d'autres maladies chroniques.

- **Pour les patients diabétiques âgés de 19 à 64 ans, il est suggéré d'administrer le VPP23 et de faire un rappel unique à partir de 65 ans.**
- **Pour les patients âgés de ≥ 65 ans ou immunodéprimés (par exemple IRC) il est suggéré d'effectuer une vaccination par le VPC13 suivie 8 semaines plus tard par une vaccination par le VPP23. Lorsque le VPP23 a déjà été administré, il faut attendre un an pour administrer le VPC13 [consensus d'experts, niveau 4].**

Recommandation :

Il est suggéré de vacciner les sujets diabétiques contre le SARS-CoV-2 conformément aux consensus adaptés à l'AMM en Tunisie [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Les patients diabétiques sont considérés comme présentant un risque élevé de morbi-mortalité attribuables à la grippe ^(488,489).

Au cours des récentes épidémies de grippe, le diabète était considéré comme un important facteur de risque d'hospitalisation et de recours aux soins intensifs ^(490,491). La vaccination antigrippale est associée à une réduction du risque de mortalité allant jusqu'à 40 % ⁽⁴⁹²⁾.

Une étude canadienne a démontré que, dans une cohorte d'adultes en âge de travailler, les patients diabétiques présentaient un taux accru d'hospitalisations pour syndrome grippal et pneumonie, ainsi que d'hospitalisations toutes causes confondues ⁽⁴⁹³⁾.

Les données concernant la morbidité et la mortalité grippales chez les sujets diabétiques sont basées sur des analyses rétrospectives au cours d'épidémies de grippe ^(490,494). Sur une période de 10 saisons grippales, la vaccination antigrippale ainsi que celle antipneumococcique se sont avérées efficaces pour réduire à la fois les décès et les hospitalisations dus à la grippe et à la pneumonie dans une cohorte comprenant des personnes diabétiques ⁽⁴⁹⁵⁾. Deux grandes études de cohorte ont révélé que la vaccination antigrippale réduisait les hospitalisations chez les personnes âgées et les adultes en âge de travailler ^(488,496-500).

L'analyse post hoc de l'étude CAPiTA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) a montré une meilleure efficacité clinique vaccinale du VPC13 dans le sous-groupe de patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques (réduction des pneumonies de 89,5% versus 24,7 %, respectivement) ⁽⁵⁰¹⁾. Il s'agissait d'une étude randomisée contre placebo ayant testé l'efficacité du vaccin VPC13 chez des sujets de plus de 65 ans. Quant à l'intérêt du VPP23, il a été notamment évalué dans une étude rétrospective ayant inclus plus de 60 000 sujets âgés de plus de 75 ans, qui a montré une réduction significative des infections invasives à pneumocoques et des décompensations respiratoires ⁽⁵⁰²⁾.

Suite à la pandémie COVID-19, il a été démontré que le diabète constitue un des facteurs de risque de sévérité de la maladie. Il est recommandé de vacciner les sujets diabétiques conformément aux consensus adaptés à l'AMM en Tunisie ⁽⁵⁰³⁾.

La vaccination anti-zona est suggérée puisque les diabétiques sont plus sujets aux infections par le virus varicelle-zona que les non diabétiques avec risque de douleur névralgique post-zostérienne qui peut altérer la qualité de vie mais ce vaccin n'existe pas actuellement en Tunisie ⁽⁵⁰⁴⁾.

Par rapport à la population générale, les diabétiques ont des taux plus élevés d'hépatite B avec une probabilité de transmission importante, qui peut être expliquée par de nombreuses façons notamment au cours des surveillances assistées de la glycémie. Il est alors suggéré d'administrer le vaccin de l'hépatite B chez tous les diabétiques de moins de 60 ans et chez ceux qui ont un âge ≥ 60 ans en tenant compte du risque de contamination ⁽⁵⁰⁵⁾.

Vaccination	Recommandations par tranche d'âge	Dose rappel
Grippe	Tous les patients diabétiques	Annuel
Pneumocoque	19 à 64 ans : VPP23	VPP23 et un rappel unique à partir de 65 ans
	≥ 65 ans (ou atteintes d'une maladie immunodéprimée) : VPC13.	VPC13 et 8 semaines après VPP23 Si le VPP23 a déjà été administré, il faut attendre un an pour administrer le VPC13
Hépatite B	<60 ans ≥ 60 ans sauf si la probabilité de transmission est importante	Deux ou trois doses
Sars Cov2	Selon les recommandations Tunisiennes (voir guide INEAS)	
Zona	N'existe pas en Tunisie	
Les autres vaccins	Au même titre que la population générale	

Tableau 19 : Immunisations fortement recommandées pour les patients diabétiques

5. Diabète de type 2 et conduite automobile

Recommandation :

Selon la réglementation tunisienne, il est recommandé de pratiquer chez tous les conducteurs diabétiques une consultation médicale approfondie :

- Tous les 3 ans pour les diabétiques insulino-traités quel que soit le type de permis, et pour les diabétiques de type 2 ayant un permis du groupe 2
- Et tous les 5 ans pour les diabétiques de type 2 ayant un permis du groupe 1.

L'examen médical doit inclure :

- Un contrôle de l'équilibre glycémique (glycémie à jeun et HbA1c),
- Une recherche de la fréquence et de la gravité des épisodes d'hypoglycémie,
- Une vérification de la bonne connaissance des symptômes de l'hypoglycémie,
- Une recherche de la présence de rétinopathie, de neuropathie, de néphropathie, d'amputation et de MCV,
- Un examen ophtalmologique par un médecin spécialisé afin de déterminer si l'un ou l'autre de ces facteurs pourrait augmenter de façon significative le risque d'un accident de la route [consensus d'experts, niveau 4].

L'avis de la commission spécialisée (ministère du transport) est exigé pour les permis du groupe 2 pour tout diabétique de type 2 insulino-nécessitant. Les conducteurs de véhicules commerciaux doivent aussi subir un examen médical au moment de leur demande du permis de conduire commercial [consensus d'experts, niveau 4].

- L'aptitude à la conduite automobile des conducteurs professionnels est à la fois réglementaire et professionnelle (aptitude médicale au travail attestée par un médecin du travail). Les conducteurs professionnels regroupent tous les postes de travail comportant dans leur totalité ou en partie une activité de conduite de quelque véhicule que ce soit dans le cadre d'une activité de transport de marchandise, de voyageur ou d'une activité nécessitant des déplacements professionnels. Cette aptitude médicale est prononcée à l'embauche, puis régulièrement révisée selon une périodicité distincte en fonction du type de véhicule conduit. Cette périodicité est au plus annuelle selon l'avis spécialisé du médecin de travail et la réglementation en vigueur.

Recommandation :

Il est suggéré que les diabétiques conducteurs de véhicules traités par des insulinosécréteurs et/ou par l'insuline suivent les instructions suivantes :

- Tenir un carnet d'autosurveillance de la glycémie à l'aide d'un glucomètre doté d'une mémoire ;
- Pour les conducteurs de véhicules du groupe 2, lors de leur première demande de permis de conduire commercial, ce carnet doit couvrir les 6 derniers mois. Les carnets d'autosurveillance doivent pouvoir être vérifiés sur demande [consensus d'experts, niveau 4].
- Toujours avoir à portée de main leur matériel de surveillance de la glycémie et un aliment riche en glucides à absorption rapide [consensus d'experts, niveau 4].
- Envisager de mesurer leur glycémie immédiatement avant de prendre le volant et au moins toutes les 4 heures lors des longs trajets, ou porter un appareil de surveillance continue de la glycémie en temps réel [consensus d'experts, niveau 4].
- S'abstenir de conduire lorsque leur glycémie est inférieure à 4,0 mmol/l (0.7 g/l) [consensus d'experts, niveau 4] et attendre au moins 40 minutes après avoir traité avec succès leur hypoglycémie et obtenu une glycémie d'au moins 5,0 mmol/l (0.9 g/l) [consensus d'experts, niveau 4].

- **S'abstenir de conduire immédiatement après un épisode d'hypoglycémie grave survenu pendant qu'ils conduisaient et aviser leur médecin traitant [consensus d'experts, niveau 4].**

Recommandation :

Il est suggéré chez les conducteurs diabétiques de véhicules des 2 groupes qui ne ressentent pas les symptômes de l'hypoglycémie ou qui ont fait une hypoglycémie grave au cours des 12 derniers mois de mesurer leur glycémie immédiatement avant de prendre le volant et au moins toutes les 2 heures par la suite, ou porter un appareil de surveillance continue de la glycémie en temps réel [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé pour tout médecin prenant en charge un patient diabétique de type 2 traité par un insulinosécréteur ou par l'insuline, de ne pas délivrer de certificat médical pour permis de conduire (conduite non professionnelle) dans les situations suivantes :

- **Tout épisode d'hypoglycémie sévère survenu au volant au cours des 12 derniers mois [consensus d'experts, niveau 4] ;**
- **Plus d'un épisode d'hypoglycémie sévère sans perte de connaissance au cours des 6 derniers mois [consensus d'experts, niveau 4] ;**
- **Tout épisode d'hypoglycémie non ressentie ;**
- **Pour les conducteurs professionnels : la délivrance du certificat médical d'aptitude à la conduite est du ressort de la médecine du travail.**

Argumentaire :

Le diabète peut affecter les performances de conduite en raison de complications chroniques qui altèrent la fonction sensorielle ou motrice (rétinopathie, neuropathie, amputation, maladie vasculaire) et en raison d'un dysfonctionnement cognitif transitoire ou d'une perte de conscience due à une hypoglycémie induite par des médicaments antihyperglycémiantes (principalement liée à l'insuline ou aux insulinosécréteurs). De plus, d'autres comorbidités associées au DT2, telle que l'apnée du sommeil, peuvent avoir un impact négatif sur les performances de conduite. Étant donné que la présence et l'étendue de ces facteurs varient d'un sujet à l'autre, l'aptitude des patients diabétiques à conduire doit être évaluée sur une base individuelle.

Des études cas-témoins ont suggéré que les conducteurs diabétiques présentent un risque légèrement accru mais acceptable et mesurable d'accidents de la route par rapport aux conducteurs non diabétiques, mais de nombreuses études sont limitées et de mauvaise qualité ^(506,507).

L'hypoglycémie non reconnue est le risque de conduite majeur pour les conducteurs diabétiques. Un certain nombre d'études ont examiné les performances de conduite avec un simulateur de conduite lors d'hypoglycémie induite chez des sujets atteints de DT2 ⁽⁵⁰⁸⁾. En se basant sur des études faites chez des patients de DT1, nous pouvons extrapoler que chez les patients diabétiques, les performances commencent à se détériorer lorsque la glycémie est inférieure à 3,8 mmol/l ^(509,510) et que la fonction cognitive peut ne pas récupérer avant 40 minutes ou plus après le rétablissement de l'euglycémie.

Les facteurs qui augmentent les risques lors de la conduite comprennent des épisodes antérieurs d'hypoglycémie grave au cours des 2 dernières années ⁽⁵¹¹⁻⁵¹³⁾, l'hypoglycémie non ressentie, des antécédents d'hypoglycémie au volant ⁽⁵¹²⁾ et l'absence de surveillance de la glycémie avant de conduire ^(512,514). Ces risques peuvent être atténués par une surveillance fréquente de la glycémie ⁽⁵¹⁵⁾ ou l'utilisation d'un appareil de surveillance continue du glucose en temps réel ⁽⁵¹⁶⁾.

Par ailleurs, Il existe peu de données concernant les effets de l'hyperglycémie sur la conduite, et aucune

étude n'a examiné l'effet de l'hyperglycémie sur les performances de conduite.

Le risque pour les conducteurs de véhicules utilitaires (conduite commerciale) est plus élevé que pour les conducteurs privés car les premiers sont sur la route de nombreuses heures de jour ou de nuit, augmentant ainsi leur temps d'exposition. Les conséquences d'un accident de la route impliquant un véhicule utilitaire sont également susceptibles d'être plus graves, en particulier si le véhicule transporte des passagers ou des marchandises dangereuses. Par conséquent, des normes médicales plus strictes s'appliquent à tous les conducteurs de véhicules utilitaires ^(517,518).

Les professionnels de santé jouent un rôle essentiel dans l'éducation des diabétiques sur les stratégies visant à réduire leur risque d'hypoglycémie au volant et les patients diabétiques doivent jouer un rôle actif dans l'évaluation de leur propre aptitude à conduire et devraient signaler toutes les conditions susceptibles d'altérer leur capacité à conduire à leur médecin traitant.

La rédaction de cet argumentaire s'est inspirée des textes de la réglementation nationale relative à la conduite automobile ⁽⁵¹⁸⁻⁵²³⁾. Toutefois une révision de certains de ces textes est suggérée puisqu'ils datent de plus de 20 ans.

6. Protection cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2

Recommandation :

Chez tout patient diabétique de type 2, une approche globale visant à réduire le risque CV est recommandée. Elle comprend les mesures suivantes :

- **Un objectif d'HbA1c $\leq 7,0$ % à atteindre au plus tôt après la confirmation du diagnostic de diabète [catégorie C, niveau 3] ;**
- **Un objectif de PAS < 130 mm Hg [catégorie C, niveau 3] et une PAD < 80 mm Hg [catégorie B, niveau 1] ;**
- **L'initiation de traitement médicamenteux à visée de protection CV en fonction du niveau de risque CV [catégorie A, niveau 1] ;**
- **Une réduction de la surcharge pondérale avec maintien d'un poids adéquat [consensus d'experts, niveau 4] ;**
- **Une alimentation saine et équilibrée [consensus d'experts, niveau 4] ;**
- **Une activité physique régulière adaptée aux capacités fonctionnelles et CV du patient [consensus d'experts, niveau 4] ;**
- **L'arrêt du tabac [consensus d'experts, niveau 4].**

Argumentaire :

Les bienfaits de la protection CV globale chez les diabétiques de type 2 peuvent être attribués aux importants effets anti-inflammatoires, anti thrombotiques et antiprolifératifs de la prise en charge thérapeutique ⁽⁵²⁴⁾. Une stratégie exhaustive et multifactorielle devrait être adoptée chez tous les diabétiques afin de réduire le risque d'événements CV.

L'étude STENO-2, incluait 160 patients diabétiques de type 2 répartis au hasard pour recevoir soit les soins habituels soit des interventions axées sur un mode de vie sain (sevrage du tabac, prise en charge du poids, activité physique) et un traitement pharmacologique visant à atteindre les valeurs cibles de PA et de taux de lipides sériques ^(525,526). Une réduction de 53 % du RR d'événements CV majeurs et une réduction de 20 % du risque absolu après 13 ans de suivi était notée dans le deuxième groupe.

6.1. Contrôle glycémique

L'étude Kumamoto ⁽⁵²⁷⁾ et l'étude UKPDS ^(299,528) sur le DT2 ont montré qu'un contrôle glycémique optimal visant un taux d'HbA1c $\leq 7,0\%$ réduisait de façon significative le risque de complications microvasculaires sans effet sur les événements CV majeurs à court terme. Le suivi observationnel à long terme de ces cohortes, après la fin de la période de randomisation, montrait que les avantages microvasculaires importants perduraient et que l'équilibre glycémique rigoureux avait un effet bénéfique sur les événements CV ⁽⁵²⁴⁾.

Une analyse rétrospective des données de l'étude ADVANCE suggère que la variabilité du taux d'HbA1c et de la GAI d'une visite à l'autre sont prédictifs d'un risque accru d'événement CV, microvasculaires et de mortalité globale, indépendamment des autres facteurs de risque CV ⁽⁵²⁹⁾. La variabilité de la glycémie est associée à une production excessive de superoxyde mitochondrial augmentant le stress oxydatif et donc accélérant le processus d'athérosclérose ⁽⁵³⁰⁻⁵³³⁾. Cet effet est aggravé par l'augmentation des taux de cytokines inflammatoires et par l'augmentation de l'adhésion des macrophages et des monocytes à l'endothélium vasculaire ⁽⁵²⁹⁻⁵³³⁾.

Afin de réduire le risque d'événements CV majeurs chez les diabétiques de type 2, la prescription d'un anti-diabétique dont les bienfaits CV sont prouvés est recommandée chez les patients présentant une complication CV et ayant un DFGe $>60\text{ml/mn}/1.73\text{m}^2$.

Dans l'étude EMPAREG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event), qui comptait 7 020 diabétiques de type 2 atteints d'une MCV, l'empagliflozine, a entraîné une réduction significative des événements CV majeurs et des hospitalisations pour IC ⁽¹³²⁾. Aucune hétérogénéité n'a été observée entre les doses de 10 mg et 25 mg d'empagliflozine.

L'étude DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) montrait une réduction du risque d'aggravation de l'IC ou de décès d'origine CV chez les patients recevant de la dapagliflozine à 10 mg par rapport au placebo indépendamment de la présence ou non de DT2 ⁽¹³⁴⁾.

L'étude LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) incluait 9 340 participants présentant un diabète ancien dont 81% étaient âgés d'au moins 50 ans. Ils recevaient un traitement antihyperglycémiant préexistant et présentaient au moins une pathologie CV (insuffisance coronarienne, AVC, artériopathie oblitérante périphérique, IC ou maladie rénale chronique stade 3 ou plus). Le critère de jugement principal (décès d'origine CV, IDM non fatal ou AVC non fatal) était moins élevé dans le groupe traité par liraglutide (13,0 % vs 14,9 %, respectivement ; RR de 0,87 ; IC à 95 % : 0,78 à 0,97), ce qui répondait au critère statistique de non-infériorité ($p < 0,001$) et à celui de supériorité ($p = 0,01$) ⁽¹²⁸⁾.

La canagliflozine, a entraîné une réduction des événements CV majeurs dans l'étude CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), qui regroupait 10 142 participants atteints d'un DT2 et présentant un risque CV ⁽¹³¹⁾.

Les GLP1-AR et les iSGLT 2 n'ont pas l'AMM pour la prévention du risque CV en Tunisie.

6.2. Contrôle de la pression artérielle

Le contrôle de la pression artérielle est très important chez le sujet diabétique de type 2 ^(534,535). Les objectifs tensionnels et les thérapeutiques recommandés sont abordés dans le chapitre : HTA.

6.3. Activité physique

L'exercice physique est efficace pour améliorer les FDR cardiovasculaire (dyslipidémie, PA et composition corporelle) chez les diabétiques de type 2 ⁽²⁶³⁾.

L'étude NHS (Nurses' Health Study), chez les femmes atteintes de DT2, le risque de maladies CV chez les femmes qui consacraient au moins 4 H par semaine à faire des exercices modérés ou vigoureux était inférieur de 40 % à celui des femmes sédentaires. Une autre étude incluant 2 896 diabétiques de type 2 a objectivé un taux de mortalité CV 1,5 fois inférieur chez les participants qui marchaient pendant au moins 2 H par semaine comparativement aux patients inactifs (RR de 0,66 ; IC à 95 % : 0,45 à 0,96) ⁽⁵³⁶⁾. Le taux était encore plus bas chez les participants qui pratiquaient de la marche pendant 3 à 4 H (RR de 0,47 ; IC à 95 % : 0,24 à 0,91).

6.4. Prise en charge du poids

La grande majorité des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses. L'excès pondéral est associé aux facteurs de risques CV responsables de la morbidité et de la mortalité des diabétiques de type 2. La perte de poids améliore le contrôle glycémique des diabétiques. De plus, nombre d'études observationnelles montrent une association entre perte de poids et réduction des facteurs de risque CV chez les diabétiques obèses ou en surpoids. Cependant, les données du seul essai randomisé (Look AHEAD) mené chez les diabétiques obèses ou en excès pondéral a bien montré la difficulté à obtenir une perte de poids significative à long terme et à objectiver un bénéfice de la perte de poids sur la morbi mortalité CV ^(72,537-539).

Par contre, la plupart des études interventionnelles montrent une réduction des apnées du sommeil, une amélioration de l'équilibre métabolique, une prévention de la dépression, une meilleure qualité de vie et une plus grande mobilité après perte de poids chez les diabétiques en excès pondéral. Les médecins doivent donc s'attacher à favoriser et soutenir la perte de poids chez tous les patients diabétiques dans le souci du bienfait au patient au-delà de l'absence actuelle de preuve sur le bénéfice de la seule intervention sur le mode de vie en termes de morbidité et de mortalité CV ^(534,537,540-544).

Les études prospectives randomisées, tel que l'étude Look AHEAD, n'ont pas montré une réduction des événements CV majeurs ou de la mortalité à la suite d'une perte de poids chez les personnes diabétiques et obèses ⁽²⁹⁹⁾. L'analyse des sous-groupes dans la même étude montrait une réduction des événements CV chez les patients diabétiques de type 2 mal équilibrés avec une HbA1c initiale dépassant 6,8% et ceux atteignant une perte de poids > 10% ^(545,546).

6.5. Alimentation

Les bienfaits du régime alimentaire de type méditerranéen sont prouvés en matière de protection CV et pourraient être liés à des effets anti-inflammatoires et antioxydants. L'étude PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea), incluait près de 7 500 participants présentant un risque CV élevé dont 50% étaient diabétiques de type 2.

Les participants étaient randomisés pour suivre soit un régime méditerranéen complété par de l'huile d'olive extra-vierge ou un mélange de noix soit un régime témoin. Une réduction de 30 % des événements CV (décès d'origine CV, IDM ou AVC) était obtenue avec le régime méditerranéen aussi bien chez les sujets diabétiques que les non diabétiques ⁽⁵⁴⁷⁾.

6.6. Sevrage tabagique

Le tabagisme est un facteur de risque indépendant de mortalité toutes causes confondues chez les diabétiques de type 2. Il augmente le risque d'IDM de 1,4 fois, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de 4 fois, d'AVC de 30 % et d'évolution vers une insuffisance rénale terminale ^(548,549).

6.7. Traitement médicamenteux

➡ **Traitement par statines**

Recommandation :

Il est recommandé d'instaurer un traitement par statine afin de réduire le risque CV chez les patients diabétiques de type 2 dans les situations suivantes :

- En prévention secondaire en cas de pathologie CV ischémique avérée [catégorie A, niveau 1] ;
- En prévention primaire afin d'atteindre les valeurs cibles de LDL-c établies en fonction du niveau de risque CV évalué par le score GLOBORISK [consensus d'experts, niveau 4] (cf GPC INEAS : Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire).

Recommandation :

Si les valeurs cibles de LDL-c ne sont pas atteintes malgré un traitement bien conduit par statines, l'association d'un deuxième traitement hypolipémiant à base d'ézétimibe doit être envisagée dans le but de réduire le taux de LDL-c et le risque de survenue d'événements CV [catégorie B, niveau 1].

Recommandation :

L'association statine-fibrate n'a pas démontré une réduction des maladies cardiovasculaires et n'est généralement pas recommandée [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire

La réduction du LDL-c devrait avoir pour objectif d'atteindre les valeurs cibles recommandées, et une statine devrait être prescrite, jusqu'à la dose maximale tolérée et approuvée.

L'étude HPS (Heart Protection Study) avait montré une réduction de 22% des événements CV (IC à 95 % : 13 à 30) chez les participants diabétiques traités avec la simvastatine à 40 mg/j pendant 5 ans ⁽⁵⁵⁰⁾. Cet effet favorable était constaté également en l'absence d'antécédents de maladies CV. L'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) incluant 2 838 diabétiques, âgés de plus de 40 ans et présentant un autre facteur de risque CV, montrait que le traitement par atorvastatine à 10 mg/j permettait une réduction respective de 36%, 31% et 48% pour les coronaropathies aiguës, les angioplasties coronariennes et les AVC avec une réduction de 27% de la mortalité toutes causes confondues ⁽⁵⁵¹⁾.

L'emploi d'autres agents hypolipémiants, en plus des statines, peut s'avérer nécessaire. L'étude IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial) a montré que l'ajout de l'ézétimibe à la simvastatine permettait une réduction des événements CV proportionnelle à la réduction de LDL-c ⁽⁵⁵²⁾.

Les inhibiteurs de la PCSK-9 (protéine convertase subtilisine/kexine de type 9), associés au traitement classique, assure une réduction significative du taux de LDL-c ⁽⁵⁵³⁾. L'étude FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), montrait que l'utilisation de l'évolocumab

mab chez des patients, associée à un placebo chez les participants coronariens, sous statines à dose modérée ou forte, était associée à une réduction de 15% des événements CV ⁽⁵⁵⁴⁾.

Recommandations :

Il est suggéré chez le diabétique type 2 ayant un taux de TG \geq 5g/l de rechercher les causes secondaires d'hypertriglycéridémie et d'instaurer un traitement par fibrates associé à des mesures hygiéno-diététiques afin de réduire le risque de pancréatite, d'optimiser le traitement antidiabétique et, si besoin, passer à une insulinothérapie [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est suggéré chez les diabétiques ayant une hypertriglycéridémie modérée (1,75-4,99 g/l) de conseiller des règles hygiéno-diététiques (réduction pondérale, réduction importante des aliments à indice glycémique élevé, et arrêt de la consommation de d'alcool) et d'optimiser l'équilibre du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

La morbi-mortalité cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 est associée à :

- Une augmentation du LDL-c ;
- Une augmentation des TG ;
- Une diminution du HDL-c ⁽⁵⁵⁵⁾.

Dans la dyslipidémie mixte l'objectif sur le LDL-c reste prioritaire (dans la mesure où les triglycérides sont en règle $<$ 5 g/l [5,6 mmol/l]).

On aura donc recours aux statines pour atteindre l'objectif de LDL-c (éventuellement statines + ézétimibe si nécessaire).

Une fois l'objectif de LDL-c atteint, il pourra être proposé d'ajouter un traitement par fibrate (fénofibrate préférentiellement) chez les patients à haut risque CV et dont le taux de triglycérides est supérieur ou égal à 2 g/l et dont le HDL-c est bas ($<$ 0,40 g/l chez l'homme, $<$ 0,50 g/l chez la femme) ⁽⁵⁵⁶⁾.

L'hypertriglycéridémie constitue un facteur de risque CV moins puissant que l'augmentation du LDL-c. L'hypertriglycéridémie alliée à un taux de HDL-c diminué est associée à une augmentation du risque CV (dans le cadre du syndrome métabolique) ^(555,556).

L'hypertriglycéridémie doit être traitée avec des règles hygiéno-diététiques, y compris la perte de poids et l'arrêt de la consommation d'alcool ⁽⁵⁵⁵⁾. L'Hypertriglycéridémie sévère (TG à jeun 5g/l) peut justifier un traitement pharmacologique (fibrates et/ou forte dose d'omega3) et une réduction des graisses alimentaires pour réduire le risque de pancréatite ⁽⁵⁵⁷⁾.

Pour l'hypertriglycéridémie modérée, il est recommandé d'instaurer des règles hygiéno-diététiques et éventuellement de traiter les causes secondaires (diabète déséquilibré, insuffisance rénale ou hépatique, syndrome néphrotique, hypothyroïdie...) et d'éviter les médicaments qui pourraient augmenter les triglycérides ⁽⁵⁵⁵⁾.

L'hypoHDLémie, souvent associée à l'hypertriglycéridémie, est le profil de dyslipidémie le plus répandu chez le diabétique de type 2. L'utilisation des fibrates entraîne une baisse des TG et une hausse du HDL-c sans pour autant réduire le risque CV ^(556,558).

➡ **Traitement par IECA/ARAII**

Recommandation :

Chez les patients diabétiques de type 2, la prescription des IECA ou des ARAII est recommandée pour réduire le risque CV.

Les IECA sont recommandés : dans la prévention des évènements CV majeurs, chez les sujets présentant une IC, chez tous les sujets avec insuffisance coronaire chronique, SCA avec dysfonction ventriculaire gauche.

Les ARAII devraient être administrés en cas d'intolérance aux IECA.

À noter : Chez les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'assurer une contraception efficace avant d'initier un traitement par un IECA, un ARAII ou une statine [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'effet bénéfique d'un traitement par IECA par du ramipril à la dose de 10 mg/j a été démontré par l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) chez des patients aussi bien diabétiques que non diabétiques ⁽⁵⁵⁹⁾.

Des effets similaires étaient observés dans l'analyse du sous-groupe des patients diabétiques âgés d'au moins 55 ans et présentant un autre facteur de risque CV (CT > 5,2 mmol/l, HDL-c < 0,9 mmol/l, HTA, micro-albuminurie, tabagisme) ou une MCV ⁽⁵⁶⁰⁾.

Concernant les ARAII, l'étude ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a montré un effet comparable en matière de protection CV entre le telmisartan à 80mg/j et le ramipril 10 mg/j dans un sous-groupe de patients diabétiques ⁽⁵⁶¹⁾.

Une méta-analyse a révélé que les IECA entraînaient une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues, de la mortalité CV et des évènements CV majeurs chez les diabétiques ⁽⁵⁶²⁾.

➡ **Traitement par acide acétylsalicylique**

Recommandation :

Chez les diabétiques de type 2 présentant une MCV avérée, il est recommandé d'initier un traitement antiagrégant plaquettaire par acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose (75 à 162 mg/j) en prévention secondaire [catégorie A, niveau 2].

Argumentaire :

L'utilisation de l'AAS a démontré son efficacité pour réduire de façon significative les évènements CV en prévention secondaire en présence ou non de diabète ⁽⁵⁶³⁾. L'utilisation d'un traitement antiagrégant à base d'AAS à des doses variant entre 75 et 162 mg/j permet l'obtention de cet effet protecteur en prévention CV secondaire ^(563,564).

Recommandation :

Chez les diabétiques de type 2, la prescription d'AAS n'est pas recommandée de façon systématique en prévention CV primaire [catégorie A, niveau 1A]. L'AAS pourrait être utilisé en présence d'autres facteurs de risque CV [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'utilisation de l'AAS en prévention primaire chez les sujets diabétiques n'est pas associée à une réduction des événements CV notamment à type d'IDM et d'AVC ischémique. Devant le risque hémorragique gastro-intestinal secondaire à la prise de l'AAS, son utilisation n'est pas recommandée en prévention primaire des événements CV chez le sujet diabétique ⁽⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁷⁾.

 **Traitement par antiagrégant plaquettaire**
Recommandation :

La prescription de clopidogrel (75mg) pourrait être suggérée chez les patients présentant une intolérance à l'AAS [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'étude CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) incluant 19 185 patients présentant récemment un IDM, un AVC ou une artériopathie oblitérante périphérique a montré un avantage modeste mais significatif du clopidogrel, par rapport à l'AAS ⁽⁵⁶⁸⁾.

7. Dépistage des maladies cardiovasculaires**Recommandation :**

Il est suggéré de demander un ECG de repos au moment du diagnostic, puis tous les 2 ans, chez les diabétiques présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- **Âge > 40 ans ;**
- **Durée du diabète > 15 ans et âge > 30 ans ;**
- **Atteinte des organes cibles (microvasculaires, CV) ;**
- **Au moins un facteur de risque CV (tabagisme actif, HTA, antécédents familiaux de MCV prématurée chez un parent de premier degré [hommes < 55 ans ; femmes < 65 ans], néphropathie chronique, obésité [IMC > 30 kg/m²], dysfonction érectile) ;**
- **Planification d'une activité physique très intense ou prolongée, comme la course de compétition, la course de fond ou l'entraînement par intervalles à haute intensité [consensus d'experts, niveau 4].**

Argumentaire :

Le dépistage des MCV chez le diabétique vise à améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie en prévenant les IDM et l'IC. En effet, la prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse est élevée chez les diabétiques, et près du tiers des IDM survenaient en l'absence de symptômes connus ou typiques ⁽⁵⁶⁹⁾.

L'ECG de repos est un examen disponible et non couteux qui constitue le meilleur facteur prédictif d'ischémie silencieuse (OR 9,27 ; IC à 95 % : 4,44 à 19,38) en présence d'anomalies du segment ST-T ⁽⁵⁷⁰⁾.

Toutefois, la recherche systématique de l'ischémie myocardique chez les diabétiques asymptomatiques n'est pas recommandée pour ce profil de patients car aucune étude n'a montré l'amélioration de la survie par le dépistage et la revascularisation ⁽⁵⁷¹⁻⁵⁷³⁾.

Recommandation :

Il faut rechercher la coronaropathie chez les personnes diabétiques en effectuant un test d'ischémie d'effort (échographie de stress, scintimyographie, épreuve d'effort,) quand les facteurs suivants sont présents :

- Symptômes cardiaques typiques ou atypiques (p. ex., dyspnée inexplicée, gêne thoracique) [catégorie C, niveau 3] ;
- Signes ou symptômes de maladies associées au diabète ;
- AOMI (indice cheville-bras anormal) ;
- Souffle carotidien ;
- AVC, AIT ;
- Dysfonction érectile ;
- Anomalies à l'ECG de repos (p. ex., ondes Q) ;
- Score calcique des artères coronaires, ou score d'Agatston, supérieur à 400 [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

La coronaropathie a été objectivée chez 39% des diabétiques asymptomatiques, chez 44% des diabétiques ayant un angor et 51% des diabétiques ayant une dyspnée soulignant l'importance de la recherche des symptômes cardiaques pour le dépistage de l'ischémie myocardique ⁽⁵⁷⁴⁾. Cette prévalence était de 29% chez les sujets présentant une atteinte vasculaire périphérique ou plus de 2 FDR d'athérosclérose ⁽⁵⁷⁵⁾.

Le dépistage de l'ischémie myocardique chez les diabétiques, par une épreuve d'effort, a permis de déceler une atteinte vasculaire tri tronculaire dans 13 % à 15 % des cas d'anomalies, et a mené à la réalisation d'une angiographie avec revascularisation chez 1 % à 3 % des sujets asymptomatiques ^(570,576,577).

Les anomalies à l'épreuve d'effort étaient associées à un taux annuel d'événements coronariens de 2,1 %, comparativement à 0,97 % (P =0,0018) chez les sujets diabétiques présentant des résultats normaux ⁽⁵⁷⁸⁾.

L'échographie et la scintigraphie myocardique d'effort présentent la même valeur prédictive, dans la population générale, en ce qui concerne les événements cardiaques ⁽⁵⁷⁹⁾, mais on ne dispose d'aucune donnée comparative chez les personnes diabétiques.

Dans une méta-analyse portant sur l'imagerie par perfusion, la détection d'anomalies constituait un facteur prédictif d'événements coronariens futurs chez les personnes diabétiques ou non. Cependant, le taux d'événements cardiaques, chez les personnes diabétiques, était significativement plus élevé que celui observé chez les personnes non diabétiques ^(579,580). La disponibilité et l'expertise locales sont le meilleur moyen pour choisir la méthode d'imagerie optimale pour déceler les ischémies myocardiques induites par l'effort.

8. Dyslipidémies**Recommandation :**

Chez les patients diabétiques de type 2, il est suggéré de faire un bilan lipidique comportant le CT, HDL-c, TG de façon systématique.

Ce bilan doit être prélevé à la suite d'un jeûne de 12 H.

Si le patient n'est pas sous traitement hypolipémiant, il est suggéré de faire un bilan lipidique tous les ans.

Recommandation :

Il est suggéré de refaire le bilan lipidique 3 à 6 mois après l'initiation d'un traitement hypolipémiant afin de vérifier si les cibles lipidiques sont atteintes.

Si les objectifs sont atteints le contrôle biologique devient annuel [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Le dosage des transaminases et des enzymes musculaires est recommandé avant l'initiation du traitement par les statines.

Le contrôle régulier des enzymes musculaires sous statines n'est pas recommandé.

Le contrôle régulier des transaminases n'est pas recommandé chez les patients sous statines, il reste indiqué chez les patients traités par fibrates [catégorie C, niveau 2].

Argumentaire :

La présence d'une dyslipidémie associée chez les patients diabétiques de type 2 est fréquente pouvant être observée chez 66% des patients ⁽⁵⁸¹⁾.

La dyslipidémie du diabétique de type 2 comporte une/un :

- hypertriglycéridémie
- HDL-c bas
- augmentation qualitative des LDL petites et denses, très athérogènes
- hyperlipidémie post-prandiale ⁽⁵⁸¹⁾.

Il est donc important de déterminer le profil lipidique au moment du diagnostic de diabète. Ce bilan comportera le dosage du CT, du HDL-c, du LDL-c et des TG. Le LDL-c sera calculé selon la formule de FRIEDWALD. Le calcul du non HDL-c sera nécessaire en cas de TG \geq 3,4 g/l ou 3,75 mmol/l. Ce bilan sera refait de façon régulière à des intervalles variables en fonction du niveau de risque CV et de l'instauration ou non d'un traitement hypolipémiant (annexe 4).

Le dosage des transaminases et des enzymes musculaires doit être réalisé avant l'initiation d'un traitement par statine ou fibrate. Ceci aura pour objectif d'avoir un bilan initial pour le suivi et l'identification des patients présentant une contre-indication aux traitements hypolipémiants ⁽⁵⁸²⁾.

Une élévation légère et transitoire des ALAT peut être observée et ne nécessite pas l'arrêt du traitement. Les transaminases doivent être contrôlées 8 à 12 semaines après l'initiation ou l'augmentation de la dose de statine.

Des contrôles supplémentaires ne sont nécessaires qu'en présence d'arguments en faveur d'une atteinte hépatique évolutive. Chez les patients traités par fibrates, un contrôle régulier des transaminases est nécessaire ⁽⁵⁸²⁾.

Le dosage des enzymes musculaires (CPK) n'est pas indiqué en l'absence d'arguments clinique en faveur d'une atteinte musculaire. Ce dosage peut être proposé chez les sujets présentant des facteurs de risque d'atteinte musculaire tel que l'âge très avancé, les antécédents de maladies musculaires ou la prise de médicaments pouvant induire une lyse musculaire ⁽⁵⁸²⁾.

Recommandation :

Chez les patients diabétiques de type 2 nécessitant un traitement hypolipémiant, il est recommandé de prescrire une statine [catégorie A, niveau 1].

La valeur cible de LDL-c est déterminée en fonction du niveau de risque CV du patient.

Si l'objectif n'est pas atteint sous statines à dose maximale, associer de l'ézétimibe [catégorie B, niveau 1].

Argumentaire :

La réduction du LDL-c devrait avoir pour objectif d'atteindre les valeurs cibles recommandées, et une statine devrait être prescrite, jusqu'à la dose maximale tolérée et approuvée (voire argumentaire chapitre prévention RCV). Si l'objectif est non atteint sous statines à dose maximale, associer de l'ézétimibe voire de la colestyramine (non commercialisée en Tunisie). En cas d'intolérance aux statines l'utilisation de l'ézétimibe voire de la colestyramine est indiquée ⁽⁵⁸³⁾.

Les Anti-PCSK9 (non commercialisés en Tunisie) sont prescrits dans les hypercholestérolémies familiales sévères.

9. Hypertension artérielle**Recommandation :**

Les objectifs du traitement de l'HTA chez les sujets diabétiques sont une PAS < 130 mm Hg [catégorie C, niveau 3] et une PAD < 80 mm Hg [catégorie B, niveau 1].

Pour les sujets âgés > 65 ans, la PAS doit être entre 130 et 139 [catégorie C, niveau 1] (cf guide INEAS : la prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte).

Recommandation :

Il est recommandé d'instaurer chez les diabétiques hypertendus les molécules suivantes :

IECA [catégorie A, niveau 1]

- **ARAII [catégorie A, niveau 1]**
- **Inhibiteurs calciques dihydropyridiniques [catégorie A, niveau 1]**
- **Diurétiques thiazidiques et thiazidiques-like [catégorie A, niveau 1].**

Recommandation :

Il est recommandé d'instaurer une bithérapie antihypertensive d'emblée chez le diabétique hypertendu, exception faite chez les sujets très âgés ou fragiles, avec RCV faible, HTA grade 1.

La bithérapie doit être initiée à faible dose puis la dose sera ajustée selon les objectifs thérapeutiques.

Il est recommandé d'associer aux bloqueurs du SRAA un inhibiteur calcique dihydropyridinique et/ou un diurétique thiazidique ou thiazidique-like [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :

Le traitement doit être instauré si la PA est $\geq 140/90$ mm Hg, toujours en association aux règles hygiéno-diététiques ⁽⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁷⁾. Il est recommandé une bithérapie d'emblée associant un bloqueur du SRAA et un inhibiteur calcique ou un THZ ou thiazidique like ^(584,588,589). Le traitement sera optimisé si les objectifs cibles de PA ne sont pas atteints.

10. Syndromes coronariens aigus**Recommandation :**

Il est recommandé de mesurer chez tous les patients qui présentent un SCA, la glycémie et le taux d'HbA1c (si l'HbA1c n'a pas été faite dans les 3 mois précédant l'hospitalisation) [consensus d'experts, niveau 4] :

- **Chez les sujets ayant des antécédents de diabète, afin d'optimiser le traitement et avoir un meilleur contrôle glycémique [consensus d'experts, niveau 4].**
- **Chez les sujets n'ayant pas d'antécédents de diabète, afin de dépister les anomalies de la tolérance glycémique [consensus d'experts, niveau 4].**

- Si le taux d'HbA1c \geq 6,5 % et/ou si la glycémie aléatoire est supérieure à 11,0 mmol/L, une surveillance de la glycémie capillaire doit être instaurée à l'hôpital [consensus d'experts, niveau 4].

- Si le taux d'HbA1c se situe entre 5,7 % et 6,4 %, une nouvelle épreuve de dépistage du diabète doit être réalisée après la sortie de l'hôpital, conformément aux recommandations relatives au dépistage du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Environ 15 % à 35 % des patients hospitalisés pour SCA présentent un diabète établi ⁽⁵⁹⁰⁾, et jusqu'à 15 % sont atteints d'un diabète non diagnostiqué ⁽⁵⁹¹⁾.

Recommandation :

Il est recommandé chez tout patient hospitalisé pour un SCA d'éviter aussi bien l'hyperglycémie que l'hypoglycémie

- Pour les patients avec une glycémie aléatoire supérieure à 11,0 mmol/l le traitement vise à obtenir une glycémie entre 7,0 et 10,0 mmol/l, suivi de stratégies visant l'atteinte de valeurs cibles recommandées à long terme [catégorie C, niveau 2].
- Une insulinothérapie peut s'avérer nécessaire pour atteindre ces valeurs cibles tout en réduisant le risque d'hyperglycémie [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'hyperglycémie dans les premières 24 à 48 heures suivant la survenue d'un SCA est associée à une hausse de la mortalité précoce, que la personne soit diabétique ou non ^(592,593).

De même, le taux de mortalité des patients traités par une angioplastie primaire augmente lorsque la glycémie est supérieure à 10,0 mmol/l ⁽⁵⁹³⁾.

Dans l'étude DIGAMI 1 (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), un contrôle glycémique rigoureux par l'administration intraveineuse d'insuline dans les premières heures suivant la survenue d'un SCA suivie d'injections multiples d'insuline par voie sous-cutanée pendant les mois suivants, a réduit de 30 % la mortalité à un an ⁽⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁸⁾.

Dans l'étude HI-5 (Hyperglycemia : Intensive Insulin Infusion in Infarction) portant sur l'administration de glucose et d'insuline chez des patients admis pour un IDM, les patients dont la glycémie avait été maintenue à moins de 8,0 mmol/l avaient un taux de mortalité inférieur à ceux dont la glycémie était plus élevée ⁽⁵⁹⁹⁾.

Un autre aspect important du contrôle de la glycémie dans les SCA est l'impact négatif de l'hypoglycémie. Dans l'étude de Svensson et al, qui a inclus 713 patients diabétiques admis pour un SCA, une seule mesure de glycémie <54 mg/dl pendant l'hospitalisation était associée à une augmentation de 93 % du risque relatif de mortalité à 2 ans ⁽⁶⁰⁰⁾.

Recommandation :

Il est recommandé chez tous les diabétiques présentant un SCA de prescrire les mêmes traitements que ceux recommandés chez les non diabétiques, car ils procurent des bénéfices équivalents [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire

Les patients diabétiques admis pour un SCA présentent plus fréquemment des symptômes atypiques que les non diabétiques, ce qui peut entraîner un retard dans la prise en charge ⁽⁶⁰¹⁾.

De plus, chez les diabétiques, malgré une atteinte coronaire plus diffuse et un pronostic plus sévère, la prise en charge reste moins optimale que chez les non diabétiques ^(602,603).

Le choix des antithrombotiques et de la stratégie invasive ne devraient pas différer entre les patients diabétiques et non diabétiques admis pour un SCA ⁽⁶⁰⁴⁾.

11. Insuffisance cardiaque

Recommandation :

Chez les patients diabétiques, les traitements de l'IC sont identiques à ceux qui figurent dans le guide tunisien de pratique clinique de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique chez l'adulte mis à jour version juin 2022 [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'incidence de l'IC est multipliée par 2 à 4 fois chez les diabétiques et plus d'un tiers des patients inclus dans les essais cliniques sur l'IC sont atteints de diabète ^(605,606).

Dans le registre tunisien NATURE HF qui a inclus 2 040 patients en IC, 35,8% étaient diabétiques et le diabète était un facteur associé indépendant de ré-hospitalisation et de mortalité de toutes causes à 1 an (OR =1,645, IC à 95% 1,242–2,178, $p < 0,001$) ⁽⁶⁰⁷⁾.

L'analyse par sous-groupe de nombreux essais thérapeutiques incluant des patients en IC, a montré le bénéfice absolu des traitements de l'IC chez les sujets diabétiques, malgré un risque accru de morbi-mortalité ^(608–611).

Recommandation :

Il est suggéré de maintenir la metformine chez les patients atteints de DT2 et d'IC en dehors des autres contre-indications [catégorie C, niveau 3].

Il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine en cas d'altération aiguë de la fonction rénale et ne reprendre le traitement qu'après amélioration de celle-ci [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

La metformine est un antihyperglycémiant non insulinique efficace mais qui semble liée à un risque accru d'acidose lactique. Son utilisation est mise en garde en présence de plusieurs troubles dont l'IC, bien que dans l'étude d'Anderson et al, 10 920 patients diabétiques hospitalisés pour IC ont été inclus, le RR de mortalité était plus faible dans le groupe metformine ⁽⁶¹²⁾.

Recommandation :

Les bêta-bloquants sont recommandés, en l'absence de contre-indications, pour le traitement de l'IC à fraction d'éjection réduite, car ils ont des bénéfices semblables chez les diabétiques et les non diabétiques [catégorie B, niveau 2].

Argumentaire :

Les études ont montré que trois bêta-bloquants : le carvedilol, le bisoprolol et le succinate de métoprolol (non disponible en Tunisie), réduisaient la morbi-mortalité chez les patients diabétiques présentant une IC à fraction d'éjection réduite. Bien que le contrôle glycémique général s'améliore lorsque l'IC est traitée par des traitements fondés sur des données probantes^(613,614), le carvedilol améliore tout particulièrement le contrôle glycémique comparativement aux autres bêta-bloquants^(609,615).

Recommandation :

Chez les adultes atteints de DT2 et d'une MCV avérée et dont le DFGe est supérieur à 60 ml/min/1,73 m², un iSGLT-2 peut être associé afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC [catégorie B, niveau 2 pour l'empagliflozine et la dapagliflozine].

Argumentaire :

Le choix du traitement du diabète chez les IC doit favoriser les médicaments qui améliorent le pronostic de la maladie et diminuent le risque des complications CV. Cet objectif avait été démontré avec la classe des iSGLT-2 qui regroupe plusieurs spécialités : empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine, ertugliflozine et sotagliflozine (les 3 dernières molécules ne sont pas disponibles en Tunisie). Ces molécules ont été étudiées dans plusieurs essais randomisés ces dernières années chez des patients avec MCV ou des risques de MCV : EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI58, CANVAS, SOLOIST-WHF et VERTIS CV^(131,132,616-618).

L'empagliflozine et la canagliflozine ont réduit le critère composite de complications combinées (la mortalité globale, l'IDM, les AVC et les hospitalisations pour IC) dans l'étude EMPAREG-OUTCOME et CANVAS^(131,132).

Dans l'étude DECLARE-TIMI58, la dapagliflozine a réduit la mortalité CV et les hospitalisations pour décompensation cardiaque⁽⁶¹⁶⁾.

Ces mêmes études ont démontré une diminution de la progression de l'insuffisance rénale vers l'insuffisance rénale terminale et la mortalité d'origine rénale^(131,132,616).

La Sotagliflozine, un inhibiteur des SGLT-1 et 2, a été aussi étudié chez les diabétiques hospitalisés pour IC et a réduit les décès CV et les hospitalisations pour IC⁽⁶¹⁷⁾.

Chez les patients atteints de DT2 et de MCV, l'ertugliflozine était non inférieur au placebo en ce qui concerne la survenue des événements CV indésirables majeurs⁽⁶¹⁸⁾.

Ainsi toutes les gliflozines sont recommandées pour les diabétiques de type 2 à haut risque CV en prévention primaire⁽⁶¹⁹⁾.

- L'empagliflozine n'est pas recommandée dans l'indication de l'insuffisance cardiaque avec ou sans diabète pour un DFG <20 ml/min en raison du manque de données.
- La dapagliflozine n'est pas recommandée pour un DFG <25 ml/min⁽⁶²⁰⁾.

Recommandation :

Chez les adultes diabétiques qui présentent une IC et dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m², et/ou qui sont sous un inhibiteur du SRAA :

- Les doses initiales des IECA ou des ARAlI doivent être réduites de moitié [consensus d'experts, niveau 4]
- Le dosage de l'ionogramme sanguin et de la créatinine sérique, la mesure de la PA et du poids, la recherche des signes et symptômes d'IC doivent être réalisés dans les sept à dix jours suivant l'instauration ou l'ajustement du traitement [consensus d'experts, niveau 4]
- Les doses initiales de ces médicaments doivent être augmentées plus progressivement (avec une surveillance de la PA, de la kaliémie et de la créatinine sérique) [consensus d'experts, niveau 4]

Argumentaire :

Le risque d'apparition d'une hyperkaliémie et d'aggravation d'un dysfonctionnement rénal est plus élevé chez les personnes diabétiques en IC, traitées par les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ⁽⁶²¹⁾.

Dans l'étude CHARM Program, qui a inclus 7 599 patients en IC, le diabète et l'insuffisance rénale (créatinine ≥ 20 mg/l ou DFGe < 45 cc/min/1.73 m²) étaient des facteurs indépendants d'hyperkaliémie (respectivement OR= 2,0, IC à 95% 1,6–2,6, $p < 0.001$ et OR= 4,1, IC à 95% 2,4–7,3, $p < 0.001$) ⁽⁶²¹⁾.

12. Maladie rénale diabétique**Recommandation :**

Pour prévenir l'apparition de la maladie rénale diabétique (MRD) et en retarder l'évolution, il est recommandé de traiter les patients diabétiques de façon à optimiser le contrôle de la glycémie et de la PA [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Chez le sujet diabétique de type 2, le dépistage de la MRD est recommandé par la détermination du rapport albuminurie/créatininurie (RAC) à partir d'un échantillon d'urine ou dosage de la micro-albuminurie sur les urines des 24 H et par estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) par la formule CKD-EPI. Le dépistage doit être effectué dès le diagnostic du diabète [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé de porter le diagnostic de MRD chez les patients qui présentent un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² et/ou un RAC d'au moins 30 mg/g (ou 3 mg/mmol) mesuré à partir d'un échantillon d'urine, sur au moins deux échantillons à 3 mois d'intervalle ou un dosage de l'albuminurie ≥ 30 mg/24 H qui persiste sur une période de trois mois [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est recommandé d'adopter une approche globale chez tous les patients diabétiques avec MRD pour réduire le risque CV [catégorie A, niveau 1]

Recommandation :

Il est recommandé de traiter les adultes présentant un DT2 et une MRD et qui présentent une HTA ou une albuminurie par un IECA ou un ARAll pour freiner l'évolution de la néphropathie chronique [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est recommandé de mesurer les taux sériques de créatinine et de potassium chez les patients diabétiques traités avec un IECA ou un ARAll, au départ et une ou deux semaines après le début du traitement ou après modification de la posologie. Les taux sériques de créatinine et de potassium doivent aussi être mesurés en présence d'une maladie aiguë chez un patient diabétique traité par un IECA ou un ARAll [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est suggéré de fournir aux adultes diabétiques avec MRD une liste de médicaments qui doivent être suspendus en cas de survenue de maladie aiguë [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il n'est pas recommandé d'associer un IECA avec un ARAll ou un inhibiteur direct de la rénine dans la prise en charge du diabète associé à une MRD [catégorie A, niveau 1].

Recommandation :

Il est recommandé d'adresser les patients diabétiques à un spécialiste néphrologue dans les situations suivantes [catégorie A, niveau 1] :

- Insuffisance rénale aiguë ou diminution rapide du DFG (plus de 30 % par rapport au DFG de base).
- RAC supérieur à 30 mg/mmol (ou 300 mg/g ou 300 mg/24 H).
- DFG < 30 ml/min.
- Incapacité de poursuivre le traitement néphroprotecteur en raison d'effets indésirables tels qu'une hyperkaliémie ou une augmentation de plus de 30 % du taux de créatinine sérique (par rapport au chiffre de base) dans les trois mois suivant le début du traitement par un IECA ou ARAll.
- Persistance d'une HTA non contrôlée (chiffres de PA cibles non atteints).
- Déclin rapide du DFG (plus de 5 ml/min/1.73 m²/an).

Recommandation :

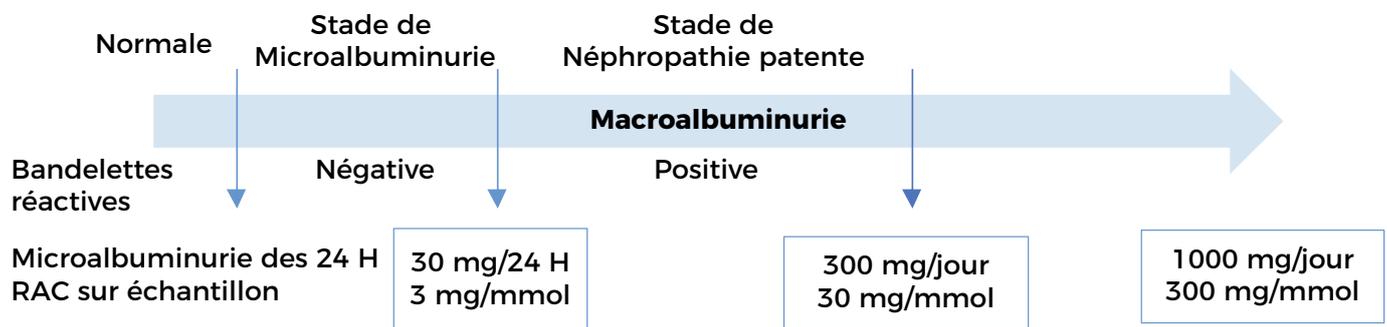
Un iSGLT-2 est recommandé dans le traitement du sujet atteint de DT2 avec MCV et dont le DFG est supérieur à 60 ml/min/1,73 m² [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :**12.1. Introduction**

La néphropathie diabétique ou plus récemment appelée la maladie rénale diabétique (MRD) ou encore la maladie rénale chronique en présence de diabète est habituellement un diagnostic clinique basé sur la présence d'albuminurie et/ou d'une réduction progressive du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en l'absence de signes ou de symptômes d'autres étiologies de maladies rénales tels que les maladies du système. La présentation typique de la MRD est considérée devant une longue durée de diabète, d'albuminurie sans hématurie macroscopique ni microscopique, avec ou sans réduction progressive du DFGe.

La présence de complications microangiopathiques particulièrement la rétinopathie conforte le diagnostic mais leur absence ne l'élimine pas. Les changements brusques et inexplicables du DFGe doivent faire rechercher une autre étiologie autre que le diabète ^(123,622-628).

C'est une augmentation lente et progressive de l'albuminurie, suivie à un stade ultérieur de la maladie par une diminution du DFGe en deçà de 60 ml/min/1,73 m² SC, qui peut mener ultimement à une insuffisance rénale terminale (IRT) ⁽⁶²⁹⁻⁶³¹⁾. Les principaux facteurs de risque comprennent un diabète de longue date, un contrôle non optimal de la glycémie, de la PA et du taux plasmatique de lipides, l'obésité ⁽⁶³²⁾ et le tabagisme ⁽⁶³³⁾. Plusieurs de ceux-ci sont modifiables.



RAC : Rapport albumine sur créatininurie

Figure 6 : Méthode de détection de l'Albuminurie en fonction du stade de la néphropathie diabétique chronique

Une albuminurie persistante constitue le signe clinique le plus précoce de la MRD. La « microalbuminurie » est non détectable par les bandelettes réactives. Avec le temps, cette albuminurie peut s'aggraver jusqu'à ce que les concentrations soient suffisamment élevées pour être décelées à l'aide d'une bandelette réactive, ce qui confirme le stade de la « néphropathie manifeste ».

Le rythme de progression d'un stade à l'autre (normo albuminurie, microalbuminurie, néphropathie manifeste) est habituellement long et s'étend sur au moins cinq ans pour chacun des stades (tableau 20) ⁽⁶³⁴⁻⁶³⁶⁾.

	Lésion	Albuminurie	PA	Filtration glomérulaire
Stade 1 : Fonctionnel	Hyperfiltration Hypertrophie Rénale	N	N	+ 20 %
Stade 2 : Silencieux	Lésions glomérulaires précoces	N	N	Elevée à normale
Stade 3 : Incipiens	Microalbuminurie	30-300 mg/jour	-Perte de la baisse nocturne de la PA - Augmentée	Normale ou discrètement abaissée
Stade 4 : Patente	Protéinurie et insuffisance rénale	>300 mg/jour	Souvent élevée	Baisse de 10 ml/min/ an Sans IRT
Stade 5 : IRT	Fonction rénale altérée	Protéinurie massive à faible	Souvent élevée	<15 ml/min

Tableau 20 : Différents stades évolutifs de la maladie rénale ⁽⁶³⁷⁾

Cependant, au cours de la phase tardive de la néphropathie manifeste, la fonction rénale décline rapidement (5 à 10 ml/min/1,73 m² par année). Un dysfonctionnement rénal important n'est donc habituellement observé qu'à un stade avancé de la MRD ⁽⁶³⁸⁾. Le contrôle rigoureux de la glycémie, l'optimisation de la PA et l'utilisation de médicaments néphroprotecteurs peuvent la ralentir ou en arrêter l'évolution.

12.2. Dépistage de l'albuminurie

Le test de choix pour le dépistage de la microalbuminurie est la mesure du rapport albuminurie/créatininurie (RAC) à partir d'un échantillon d'urine aléatoire. Le recueil des urines de 24 H mesurant la protéinurie et /ou l'albuminurie demeure le test de référence, même s'il est difficile à appliquer à grande échelle, et qu'il est souvent mal effectué ^(639,640).

De nombreux facteurs peuvent également provoquer des hausses légères et passagères de l'albuminurie telles que l'infection urinaire ou la fièvre ^(641,642). Dans ce cas, il faut reporter le dépistage de la MRD pour éviter les résultats positifs dont la cause n'est pas une atteinte rénale. Pour établir un diagnostic d'albuminurie, il faut également confirmer que celle-ci est persistante. Deux résultats positifs sur trois échantillons d'urine doivent être obtenus sur une période de 3 mois avant de considérer que l'excrétion d'albumine est anormale.

12.3. Estimation du débit de filtration glomérulaire

Le DFGe peut être calculé à l'aide de la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) à quatre variables ou la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) plus récente ^(643,644). Elles sont toutes les deux adéquates lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m². La CKD-EPI est mieux adaptée si le DFG est supérieur à 60 ml/min/1,73 m². La réduction du DFGe doit persister avant de considérer qu'il indique la présence de la MRD.

12.4. Prévention, traitement et suivi de l'équilibre glycémique

Un contrôle optimal de la glycémie obtenu le plus rapidement possible après le diagnostic réduira le risque d'apparition de la MRD ^(72,399,645,646). Le taux d'HbA1c cible optimal demeure controversé. Les études majeures appuyant la protection rénale ont montré que les groupes recevant le traitement intensif avaient obtenu un taux d'HbA1c à environ 7 % [études DCCT ⁽³⁹⁹⁾, UKPDS ⁽⁶⁴⁷⁾, et VAD T ⁽⁷⁷⁾]. L'étude ADVANCE a mis en évidence un ralentissement de l'évolution de la néphropathie lorsque le taux d'HbA1c cible était inférieur à 6,5 % ⁽⁷⁶⁾, tout comme l'étude ACCORD avec un taux d'HbA1c cible inférieur à 6,5 % ^(82,648).

Chez la plupart des adultes diabétiques, un taux d'HbA1c cible inférieur à 7,0 % est recommandé pour assurer une protection rénale ^(77,399,646).

L'hypoglycémie est plus fréquente à mesure que le taux d'HbA1c cible diminue ⁽⁶⁴⁹⁾, et le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez les personnes atteintes d'une néphropathie chronique ^(650,651). Chez certaines personnes atteintes d'une néphropathie à un stade précoce ou exemptes de néphropathie qui présentent un faible risque d'hypoglycémie, on peut envisager un taux d'HbA1c plus faible pour assurer une protection rénale, tout en tenant compte des risques par rapport aux avantages (cf. : objectifs glycémiques). Le taux d'HbA1c peut être faussement bas chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale à un stade avancé ^(652,653) particulièrement en cas de prise de fer intraveineux ou d'agent stimulant de l'érythropoïèse (cf. : surveillance de l'équilibre glycémique).

12.5. Contrôle de la pression artérielle

Une optimisation de la PA semble également importante dans la prévention et l'évolution de la MRD, bien que les résultats à cet égard soient moins uniformes ^(525,526,647,654-658).

L'étude UKPDS semble indiquer qu'une PA cible inférieure à 150/85 mm Hg était associée à une réduction des événements microvasculaires, y compris les événements rénaux ⁽⁶⁴⁷⁾. L'étude Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) a également montré qu'une PAS cible inférieure à 150 mm Hg était associée à un nombre moins élevé de personnes présentant une protéinurie parmi celles qui étaient diabétiques et, dans l'ensemble du groupe de l'étude, à un nombre moins élevé de personnes présentant un taux de créatinine supérieur à 177 µmol/l ⁽⁶⁵⁹⁾.

L'étude ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) menée chez des sujets normotendus a révélé que l'obtention d'une PAS < 130 mm Hg était associée à un nombre moins élevé de patients présentant une microalbuminurie et, parmi ceux qui présentaient une microalbuminurie au départ, à une diminution du risque d'évolution vers une macroalbuminurie ⁽⁶⁵⁷⁾.

L'étude ACCORD BP a également mis en évidence une évolution moins importante de la protéinurie lorsque la PAS cible était inférieure à 120 mm Hg ⁽⁶⁶⁰⁾. Toutefois, aucune de ces études n'a montré qu'un contrôle strict de la PA était corrélé à un ralentissement de la perte de DFG.

Nous recommandons, chez la plupart des sujets diabétiques, une PA inférieure à 130/80 mm Hg, une valeur cible suffisante pour assurer une protection rénale (cf. :HTA).

12.6. Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'administration d'un médicament qui inhibe le SRAA, que ce soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), peut réduire le risque de MRD, indépendamment de leur effet sur la PA. De plus, les IECA ou les ARAII⁽⁶⁶¹⁻⁶⁶⁶⁾ peuvent ralentir l'évolution de la MRD, indépendamment de leur effet sur la PA, et la protection cardio-rénale qu'ils confèrent serait tout aussi efficace dans les deux classes^(559,667). En présence de DT2, on a montré que les IECA et les ARAII réduisent l'albuminurie et préviennent l'aggravation de la néphropathie, et que les ARAII retardent la dialyse chez les participants qui présentaient un dysfonctionnement rénal au départ^(661,663,664). Ces effets néphroprotecteurs semblent aussi se produire chez les personnes diabétiques présentant une protéinurie et dont la PA est normale ou quasi normale.

On a montré que les IECA ralentissent l'évolution de la MRD chez les sujets normotendus atteints d'albuminurie et de DT2^(665,666).

L'absence d'effet significatif de l'inhibition double du SRAA sur la perte de la fonction rénale a été mise en évidence par trois études contrôlées et avec répartition aléatoire, soit l'étude ON-TARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) qui a été menée auprès d'une population présentant un risque rénal faible⁽⁶⁶⁸⁾, et les études ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints)⁽⁶⁶⁹⁾ et VANEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)⁽⁶⁷⁰⁾ qui ont été menées auprès de patients diabétiques présentant une néphropathie chronique et un risque rénal élevé. À la lumière des résultats de ces études, un traitement d'association entre les inhibiteurs du SRAA (inhibiteur de l'ECA, ARAII, inhibiteur direct de la rénine) ne doit pas être instauré pour la prise en charge du diabète et de la MRD⁽⁶⁶⁹⁾.

Les résultats de la méta-analyse FIDELITY ayant porté sur plus de 13 000 patients des études FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD ont mis en évidence les bienfaits rénaux et CV de la finérénone, quelle que soit la gravité de la maladie rénale diabétique en cas de DT2. Ces résultats montrent que la finérénone a systématiquement réduit le risque de l'événement composite rénal (délai de survenue de l'insuffisance rénale, réduction soutenue d'au moins 57 % par rapport au départ du DFGe ou décès d'origine rénale) de 23 % (RR = 0,77 ; IC de 95 % de 0,67 à 0,88 ; p = 0,0002) et le risque d'IR terminale de 20 % (RR = 0,80 ; IC de 95 % de 0,64 à 0,99 ; p = 0,040). L'innocuité globale a aussi été semblable dans le groupe traité par la finérénone et le groupe placebo, les groupes ayant été comparables pour les effets indésirables rénaux. Comme on s'y attendait, on a observé avec la finérénone une augmentation de la fréquence de l'hyperkaliémie, mais peu de patients ont abandonné le traitement pour cette raison⁽⁶⁷¹⁻⁶⁷³⁾.

12.7. Autres interventions

Chez tout patient atteint de MRD, on doit considérer que le risque d'événements CV est élevé et administrer un traitement visant à réduire ce risque^(526,674) (cf. : protection cardiovasculaire). Le risque d'événements CV ou d'évolution de la néphropathie vers l'IRT augmente parallèlement avec le degré d'albuminurie, et avec la baisse du DFG, l'association d'une albuminurie et d'un DFG bas signant un risque très élevé^(675,676). Trois études récentes évaluant des antihyperglycémifiants et la survenue d'événements CV chez des participants atteints de DT2 présentant un risque CV élevé ont montré des bienfaits rénaux.

12.8. Précautions particulières au cours de la maladie rénale diabétique

✓ *Liste de médicaments à éviter en cas de maladie aiguë*

Plusieurs classes de médicaments utilisées fréquemment chez les sujets diabétiques peuvent altérer la fonction rénale lors de maladies intercurrentes et nécessitent que leur utilisation soit interrompue lorsque la personne est malade, en particulier si elle présente une diminution du volume intravasculaire en raison d'une incapacité à s'alimenter ou d'une déshydratation causée par des vomissements ou de la diarrhée (annexe 8). Les diurétiques peuvent accentuer la diminution du volume intravasculaire durant les périodes de maladie intercurrente.

Les inhibiteurs du SRAA perturbent la réponse des reins lors d'une réduction du volume intravasculaire, notamment en bloquant l'activité constrictrice de l'angiotensine II sur l'artériole efférente destinée à soutenir la filtration glomérulaire durant ces périodes.

Les médicaments qui inhibent le SRAA entraînent une réduction de la pression intra glomérulaire ; la créatinine sérique connaît alors une hausse pouvant aller jusqu'à 30 % et se stabilise par la suite ⁽⁶⁷⁷⁾.

Dans un cas grave de sténose bilatérale de l'artère rénale (ou unilatérale si un seul rein est fonctionnel), l'emploi d'un inhibiteur du SRAA peut précipiter une insuffisance rénale, et peut provoquer une hyperkaliémie. Les sujets diabétiques ayant une MRD sont exposés à un risque particulièrement élevé de présenter cette complication ^(621,678). Le risque est plus élevé avec les antagonistes de l'aldostérone, et l'utilisation de ces médicaments sans une surveillance étroite du potassium a été associée à une augmentation des hospitalisations et des décès liés à une hyperkaliémie ⁽⁶⁷⁹⁾.

Il faut par conséquent surveiller les taux sériques de créatinine et de potassium pendant une à deux semaines après le début du traitement avec un inhibiteur du SRAA ou l'ajustement de la posologie ⁽⁶⁸⁰⁾. Chez les patients dont le taux de créatinine (diminution du DFGe supérieure à 30 %) ou de potassium montre une variation marquée, des analyses doivent être effectuées périodiquement jusqu'à la stabilisation des valeurs. Quand une hyperkaliémie légère ou modérée s'installe, le diabétique doit bénéficier de conseils diététiques appropriés ^(637,663,681).

En présence d'hyperkaliémie grave, il est impératif de démarrer un traitement d'urgence, de suspendre ou d'interrompre l'administration de l'inhibiteur du SRAA ⁽⁶⁸²⁾, et d'adresser le patient à un néphrologue.

Comme l'administration d'inhibiteurs du SRAA pendant la grossesse est associée à un risque de malformations congénitales ⁽⁶⁸³⁾, les femmes diabétiques qui sont en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes si le traitement avec ces médicaments est nécessaire. Si une femme diabétique qui prend un de ces médicaments désire avoir un enfant, il faut arrêter le traitement avant la conception.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) causent une contraction des artérioles afférentes, atténuant davantage le débit sanguin glomérulaire, surtout chez les personnes hypovolémiques. Par conséquent, ces médicaments ont tous un effet négatif sur la fonction rénale lors de maladies intercurrentes.

Il convient de remettre à un patient diabétique une liste des médicaments qu'il doit cesser de prendre en cas de maladie intercurrente aiguë. Comme la dose de nombreux autres médicaments doit être ajustée en présence de dysfonction rénale, leurs utilisations et leurs posologies doivent être réévaluées durant les épisodes de fluctuation de la fonction rénale (annexe 7).

Les diurétiques, surtout le Furosémide, peuvent augmenter l'excrétion urinaire de potassium. Le Bicarbonate de sodium peut aussi augmenter l'excrétion urinaire de potassium, surtout chez les personnes dont le taux de bicarbonates sériques est faible en raison d'une acidose métabolique.

✓ **Choix et posologie des antihyperglycémiant dans la maladie rénale diabétique**

La posologie de nombreux antihyperglycémiant doit être ajustée en présence de dysfonction rénale et certains sont contre-indiqués lorsque la maladie est avancée (tableau 9) ⁽⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁷⁾.

✓ **Orientation vers une consultation en néphrologie**

L'intervention d'un néphrologue est nécessaire si le dysfonctionnement rénal est grave ou si la mise en œuvre de stratégies rénoprotectrices ou la prise en charge des complications de la néphropathie posent des problèmes ^(688,689) (fig 7).

La présence d'anomalies du sédiment urinaire/cylindres hématiques ou leucocytaires dans les échantillons d'urine oriente le diagnostic vers d'autres troubles rénaux plutôt que la MRD et justifie l'orientation du patient vers un néphrologue.

DFGe (ml/min/1,73 m ²)	L'atteinte rénale est classée sur :		Albuminurie		
	L'étiologie (C)		A1	A2	A3
	Le DFGe (G)		Normal ou baisse modérée	Baisse modérée	Baisse sévère
	L'albuminurie (A)		<30mg/g <3mg/mmol	30-299mg/g 3-29mg/mmol	≥300mg/g ≥30mg/mmol
G1	Normale ou élevée	≥90	Dépistage 1	Traiter 1	Traiter et référer 3
G2	Baisse modérée	60-89	Dépistage 1	Traiter 1	Traiter et référer 3
G3A		45-59	Traiter 1	Traiter 2	Traiter et référer 3
G3B	Baisse modérée à sévère	30-44	Traiter 2	Traiter et référer 3	Traiter et référer 3
G4	Baisse sévère	15-29	Traiter et référer 3	Traiter et référer 3	Traiter et référer 4+
G5	Insuffisance rénale	<15	Traiter et référer 4+	Traiter et référer 4+	Traiter et référer 4+

 Risque faible

 Risque élevé

 Risque modérément élevé faible

 Risque très élevé

Figure 7 : Évolution du risque de l'atteinte rénale, fréquence des visites, DFGe et référence vers Néphrologue ⁽⁶⁹⁰⁾

13. Rétinopathie

Recommandation :

Il est recommandé d'adresser les diabétiques de type 2 en ophtalmologie pour dépistage et évaluation de la rétinopathie diabétique (RD) au moment du diagnostic du diabète [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :

Vu que le DT2 à sa découverte risque d'avoir évolué depuis un certain temps avant qu'il ne soit diagnostiqué et que le traitement de la RD menaçante permet de réduire le risque de cécité, des stratégies de dépistage ophtalmologiques sont nécessaires afin de traiter précocement toute atteinte oculaire ⁽⁶⁹¹⁻⁶⁹⁵⁾. Il est également nécessaire de rechercher d'autres complications ophtalmologiques/ glaucome, cataracte.

Recommandation :

Il est suggéré de déterminer l'intervalle entre les évaluations subséquentes en fonction de la gravité de la rétinopathie [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Chez les diabétiques qui ne présentent pas de rétinopathie, l'intervalle recommandé est d'une année ⁽⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸⁾.

Chez les personnes ayant une RD, le dépistage est plus rapproché selon la sévérité de la RD. Une fois que le dépistage a mis en évidence une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) ou un œdème maculaire (OM), l'examen ophtalmologique doit être répété tous les 3 à 6 mois selon la sévérité de la RDNP (minime, modérée ou sévère).

Après traitement laser ou par injection intra vitréenne (IVT) ou chirurgie, l'intervalle de suivi est fonction du niveau de la sévérité de la RD résiduelle.

Recommandation :

Il est recommandé d'éviter toute variabilité glycémique intra-journalière (avoir un TIR dans l'intervalle des objectifs et un coefficient de variabilité dans les objectifs) et d'éviter d'obtenir trop rapidement un équilibre glycémique strict notamment en cas de passage à l'insuline et chez les diabétiques qui ont eu des chiffres glycémiques élevés pendant une longue période. Une surveillance régulière ophtalmologique durant cette période de contrôle intensif glycémique pour assurer des résultats visuels optimaux est également recommandée [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

L'étude ACCORD-Eye a permis de conclure qu'un contrôle rigoureux de la glycémie a été associé à un plus faible taux d'évolution de la rétinopathie que le traitement classique. ^(75,699).

En effet dans cette étude contrôlée et randomisée, la RD a progressé de 5.8% avec le traitement intensif de la glycémie versus 12.7% avec le traitement standard (OR 0.42, 95% CI 0.28-0.63, P < 0.0001), de 7.5% avec traitement intensif TA versus 6.0% pour traitement standard (ao 1.21, 95% CI 0.61-2.40, P = 0.59), et 11.8% avec fénofibrate versus 10.2% avec placebo (ao 1.13, 95% CI 0.71-1.79, P = 0.60).

Recommandation :

Il est recommandé de réaliser le dépistage de la rétinopathie diabétique par un examen du fond d'œil, et une rétinographie couleur non mydriatique pour documentation, suivi et même télé-médecine s'il est connecté à Internet avec lecture par un ophtalmologiste des rétinoscopes [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Le dépistage est réalisé par l'ophtalmologiste :

Soit par examen du fond d'œil à la lampe à fente à l'aide d'un verre contact ou verre non-contact super Field après dilatation des pupilles.

Soit par imagerie du fond d'œil (photographie à 7 champs standard ou mieux par imagerie à ultra grand champ, combinées à des systèmes de télé-médecine reposant sur la photographie du fond d'œil pour l'identification et le tri des patients atteints de rétinopathie diabétique ⁽⁷⁰⁰⁾.

+/-Tomographie en cohérence optique (OCT maculaire).

Ceci a été facilité par l'avènement de l'imagerie ultra-grand champ de haute résolution (ICUL : actuellement non disponible en Tunisie, ou angiographie à la fluorescéine à ultra grand champ (AFCUL). Le Joslin Vision Network, un programme de télésanté oculaire au Joslin Diabètes

Center, a démontré que la technologie d'AFCUL a permis d'identifier des lésions rétinopatiques diabétiques périphériques, passées inaperçues avec la photographie du fond de l'œil à 7 champs, ce qui identifie de façon plus précise le degré de gravité de la rétinopathie et le risque d'évolution de la rétinopathie sur une période de 4 ans ⁽⁷⁰¹⁾.

Nous précisons que les rétinoscopes doivent être lues uniquement par les ophtalmologistes pour déterminer :

L'urgence de la prise en charge de la rétinopathie diabétique soit par chirurgie, laser ou injections intravitréennes et pour cela seuls les ophtalmologistes sont habilités à le faire

Le rythme de surveillance pour une rétinopathie qui nécessite simplement une surveillance et ce en tenant compte de l'âge, de la durée d'évolution du diabète, des facteurs de risque associés (HTA, équilibre glycémique, syndrome d'apnée du sommeil, hypercholestérolémie, néphropathie, cardiopathie, obésité, tabagisme) d'une équilibration rapide de la glycémie en cours, du statut de la femme enceinte ou non, du niveau de la fonction visuelle, du stade de la rétinopathie diabétique proliférante ou non proliférante, du statut de la macula œdème ou ischémie déterminé par l'OCT structurelle maculaire, l'angiographie à la fluorescéine, et l'OCT-A. L'OCT-A constitue une nouvelle technologie permettant une exploration comparable à l'angiographie sans exposer le patient aux risques d'injection de PDC.

Dépister d'autres pathologies oculaires associées telles qu'une cataracte, plus précoce chez le diabétique, un glaucome par l'examen de la papille et la mesure du tonus oculaire, une dégénérescence maculaire liée à l'âge, une occlusion de branche veineuse rétinienne ou centrale, une neuropathie optique ischémique non artéritique etc. ^(696,700-702).

Actuellement, l'intelligence artificielle permettant un diagnostic automatique de la RD a été approuvée par la FDA aux USA utilisant des logiciels spécifiques (IDx DR) mais non encore validés ⁽⁷⁰³⁾.

Recommandation :

Il est suggéré au médecin ophtalmologiste de communiquer à toute l'équipe soignante prenant en charge le diabétique, les résultats des examens oculaires ainsi que le plan et les délais de suivi afin d'assurer des soins optimaux pour ces patients [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

La rétinopathie diabétique nécessite une surveillance étroite et la collaboration de plusieurs intervenants pour éviter sa progression ⁽⁷⁰⁴⁾.

Recommandation :

Pour prévenir l'apparition et retarder l'évolution de la rétinopathie diabétique, il est recommandé d'optimiser le contrôle de la glycémie, de la PA et de l'hypercholestérolémie [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :

Un contrôle optimal de la glycémie, visant un taux d'HbA1c $\leq 7\%$, est recommandé pour freiner l'apparition et l'évolution de la rétinopathie diabétique. L'étude DCCT et l'étude UKPDS ont démontré qu'un contrôle rigoureux de la glycémie (HbA1c $\leq 7\%$) avait réduit tant l'apparition que l'évolution de la rétinopathie ^(72,399,705), avec des effets bénéfiques sur une période pouvant atteindre 10 ans après la fin des études initiales ^(78,706).

Le contrôle de la PA doit être $< 130/80$ mm Hg chez les diabétiques, entraînant une réduction significative de l'évolution de la rétinopathie ainsi qu'une amélioration significative de l'acuité visuelle et une diminution de la nécessité d'un traitement au laser, comparativement à un contrôle moins rigoureux de la PA.

En plus de la durée d'évolution du diabète, les autres facteurs de risque de la rétinopathie diabétique sont la néphropathie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie ^(707,708).

Les dyslipidémies constituent un facteur de risque indépendant d'exsudats rétiens durs et d'œdème maculaire cliniquement silencieux chez les patients diabétiques. Bien qu'ils ne soient pas encore recommandés dans la rétinopathie diabétique, les statines et les fibrates, indépendamment de leurs effets sur le bilan lipidique, exercent également des effets pléiotropes au niveau rétinien ^(40,707,708).

Concernant les fibrates, le rôle du fénofibrate a fait l'objet de deux études contrôlées d'envergure avec répartition aléatoire. Dans l'étude FIELD (Fénofibrate Intervention and Event Lowering in Diabètes), l'administration du fénofibrate à 200 mg par jour a réduit tant la nécessité d'un traitement au laser (paramètre tertiaire prédéterminé) que l'évolution de la rétinopathie chez les patients présentant une rétinopathie préexistante ⁽⁷⁰⁹⁾. Le traitement par le fénofibrate a été associé à une augmentation du taux de HDL-c et à une diminution du taux sérique des triglycérides dans l'étude ACCORD Eye ^(708,710). Dans l'étude FIELD, tous les effets bénéfiques découlant du fénofibrate étaient indépendants des concentrations de lipides dans le sang ⁽⁷⁰⁹⁾.

Concernant les statines, une méta-analyse regroupant des études randomisées contrôlées portant sur 55 8177 participants et une large étude cohorte Taiwanaise portant sur 37 894 participants, ont démontré que les patients atteints de DT2 sous statines par rapport aux patients sans statines, avaient significativement un risque plus faible de tous les types de rétinopathie diabétique, y compris la rétinopathie diabétique non proliférative et proliférative, l'hémorragie vitréenne, le décollement de la rétine par traction et l'œdème maculaire diabétique, ainsi que des taux inférieurs d'interventions telles que le laser, l'injection intravitréenne et la vitrectomie ^(711,712). Une autre méta-analyse avait montré que les effets bénéfiques des statines sur la rétinopathie diabétique étaient statistiquement significatifs pour les patients diabétiques de type 2 âgés de 40 ans et plus ⁽⁷¹³⁾.

L'association statines - fibrates a été également étudiée dans l'apparition ou l'évolution de la rétinopathie diabétique. Dans l'étude ACCORD-Eye, l'ajout du fénofibrate à 160 mg par jour à un traitement avec la simvastatine a été associé à une réduction de 40% d'événements du paramètre principal, soit l'évolution de la réti-

nopathie sur quatre ans ^(74,710). Dans la même étude, dans le cadre de la tolérance hépatique et musculaire de cette association, une élévation des ALT (ALT \geq 3N) avec une incidence de 1,9 % dans le traitement combiné fénofibrate-simvastatine a été rapportée et le risque de rhabdomyolyse n'a pas été augmenté ⁽⁷⁴⁾.

Dans une étude de cohorte réalisée chez des patients diabétiques de type 2 âgés de 30 ans et plus et incluant 2 groupes de patients appariés (groupe recevant un traitement par statine seule (n = 43 191) et groupe recevant statine plus fénofibrate (n = 22 395)), l'association du fénofibrate à une statine était associée à une réduction significative de la progression de la rétinopathie diabétique pour les patients diabétiques de type 2 présentant une rétinopathie préexistante ⁽⁷¹⁴⁾. Dans les études rapportant l'association fibrates-statines, en somme, le profil de tolérance du traitement combiné statine et fénofibrate est acceptable. Néanmoins, une surveillance des enzymes hépatiques et musculaires est souhaitable, en particulier chez les sujets à risque ⁽⁷¹⁵⁾.

Recommandation :

Il est suggéré qu'une rétinopathie diabétique menaçante soit prise en charge par un ophtalmologiste spécialiste de la rétine [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Malgré les progrès de l'imagerie rétinienne, la prise en charge de la rétinopathie diabétique nécessite l'interprétation experte des ophtalmologistes ⁽⁷¹⁶⁾.

Recommandation :

Il est recommandé de prescrire un traitement pharmacologique par des injections intravitréennes, un traitement au laser ou une vitrectomie pour la prise en charge de la rétinopathie diabétique [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :

Les traitements pharmacologiques, notamment les agents anti-VEGF et les corticostéroïdes, ont pour effet tant la préservation que le rétablissement de la vision chez les personnes présentant un œdème maculaire diabétique (OMD).

Tel qu'établi dans l'étude DRS (Diabetic Retinopathy Study) et dans l'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), la photocoagulation panrétinienne au laser, jusqu'à la rétine périphérique, réduit de 90 % toute baisse importante de l'acuité visuelle et la cécité chez les personnes présentant une rétinopathie non proliférante sévère ou proliférante ⁽⁶⁹²⁻⁶⁹⁴⁾.

Les études de suivi à long terme consécutives aux études originales portant sur la photocoagulation au laser confirment les bienfaits de ce traitement sur plusieurs décennies ⁽⁷¹⁷⁾.

Tel que démontré dans l'étude ETDRS, une photocoagulation au laser focal de la macula, pour le traitement d'un œdème maculaire cliniquement significatif (OMCS) réduit de 50 % l'incidence d'une baisse modérée de l'acuité visuelle ⁽⁶⁹¹⁾. Cet œdème est défini par la présence d'un épaissement maculaire et/ou d'exsudats maculaires (dépôt lipo-protéinique menaçant la fovéa et pouvant entraîner une cicatrice maculaire centrale définitive cécitante).

Ce traitement focal n'est actuellement recommandé qu'en présence d'une acuité visuelle qui a baissé et \leq 7/10. En sachant qu'on peut combiner les injections intravitréennes par lesquelles on débute, au traitement laser qui sera programmé quand l'épaississement maculaire aura diminué par l'effet des injections.

La chirurgie vitréo-rétinienne chez les sujets diabétiques s'avère nécessaire dans les cas de :

Rétinopathie compliquée par une hémorragie du corps vitré non résolue d'autant plus précoce si le laser n'a pas été réalisé précédemment,

Néovascularisation rétinienne persistante (notamment après la photocoagulation panrétinienne au laser +/-agents anti-VEGF injectables),

Œdème maculaire tractionnel (traction vitréo-rétinienne) associé ou non à une membrane épi-maculaire,

Elle devient une urgence chirurgicale : en présence d'un décollement de la rétine tractionnel maculaire ou menaçant la macula, ou décollement rétinien mixte tractionnel et rhégmato-gène (avec déchirure) constituant une urgence chirurgicale, ou une hémorragie vitrée (HV) associée à un glaucome néovasculaire (GNV).

Le groupe DRVS (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study) a évalué les bienfaits d'une vitrectomie précoce. Elle est actuellement préconisée de plus en plus précocement au bout de 1 mois d'évolution d'une hémorragie du vitré sans tendance à la résorption, surtout si cette hémorragie est massive, qu'elle est bilatérale ou à bascule, qu'elle est récidivante, que le patient est monophthalme, qu'il n'a pas reçu de photocoagulation panrétinienne au préalable ou non suffisante, qu'il existe des tractions vitréo-maculaires et une fibrose à l'échographie oculaire en mode B, qu'il est sous anticoagulants. Cette vitrectomie est urgente en cas d'hémorragie intravitréenne associée à une rubéose irienne ou un glaucome néovasculaire, à un décollement de rétine à l'échographie en mode B, tractionnel maculaire, ou mixte, à une hémorragie prémaculaire rétrohyaloïdienne détruisant les photorécepteurs centraux ^(718,719).

Recommandation :

Il est suggéré au médecin traitant d'orienter au plus tôt les patients ayant une plainte oculaire visuelle vers le spécialiste afin de prévenir le risque de cécité [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Les complications oculaires nécessitent une prise en charge spécialisée à temps pour éviter le risque inhérent de cécité ⁽⁷¹⁶⁾.

14. Neuropathie

14.1. La neuropathie périphérique

Recommandation :

Il est suggéré de dépister la neuropathie périphérique au moment du diagnostic du diabète puis une fois par année [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

La neuropathie périphérique est une polyneuropathie sensitivo-motrice décelable (neuropathie diffuse et symétrique) et très souvent à prédominance sensitive fonctionnelle avec des signes objectifs pauvres ou absents d'où la nécessité d'un interrogatoire minutieux. Elle survient dans les dix ans suivant l'apparition du diabète chez 40 à 50 % des patients atteints de DT2 ^(648,720,721). La neuropathie peut être présente au moment du diagnostic du DT2 ou même lors de la période de prédiabète ^(648,720-722).

Recommandation :

Il est recommandé de dépister la neuropathie périphérique en évaluant la perte de sensibilité au moyen du mono-filament de 10 g ou la perte de sensibilité vibratoire du gros orteil au diapason [catégorie A, niveau 1].

Argumentaire :

On peut procéder au dépistage de la neuropathie asymptomatique de façon rapide et fiable au moyen du monofilament de 10 g de Semmes-Weinstein (annexe 9) ou d'un diapason de 128 Hz appliqué sur le dos du gros orteil de façon bilatérale ⁽⁷²³⁻⁷²⁷⁾. D'autres tests de dépistage peuvent inclure le test de sensibilité à la piqure d'épingle ou à la température (en commençant de façon distale et bilatérale et en se déplaçant de façon proximale jusqu'à l'identification d'un seuil sensoriel) et l'examen des réflexes achilléens ^(723,724,727).

Recommandation :

Il n'est pas recommandé de réaliser des explorations neurophysiologiques (EMG) pour confirmer la polyneuropathie des membres inférieurs chez les patients diabétiques de type 2 en présence de manifestations cliniques typiques. Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathie périphérique symptomatique [catégorie B, niveau 2].

Argumentaire :

La neuropathie diabétique est la plus fréquente des complications du DT2 ^(728,729). Il convient de la dépister par un examen physique minutieux moyennant l'examen au microfilament ou d'autres nouvelles méthodes non électrophysiologiques ⁽⁷³⁰⁾. Ces méthodes permettent le dépistage précoce de toute neuropathie et évitent la progression vers une neuropathie sévère et ses complications ⁽⁷³¹⁾.

Recommandation :

Il est recommandé chez les diabétiques de type 2, de contrôler la glycémie de manière rigoureuse pour prévenir l'apparition et la progression de la neuropathie [catégorie B, niveau 2].

Argumentaire :

Le contrôle rigoureux de la glycémie est efficace pour prévenir l'apparition et la progression de la neuropathie. L'obtention des valeurs cibles de la glycémie sont associées à une baisse de la fréquence de la neuropathie. L'amélioration progressive de l'équilibre glycémique est très efficace sur les symptômes douloureux de la neuropathie diabétique ^(72,648,732).

Recommandation :

Il est recommandé en plus d'une équilibration du diabète, de prescrire les médicaments suivants, seuls ou en association, devant une neuropathie périphérique douloureuse :

- Anticonvulsivants (prégabaline [catégorie A, niveau 1], gabapentine[†] [catégorie B, niveau 2], valproate [catégorie B, niveau 2].
- Antidépresseurs (amitriptyline[†], duloxétine, anafranil, venlafaxine[†]) [catégorie B, niveau 2].
- Nitrate topique en vaporisateur[†] [catégorie B, niveau 2].
- Chez les personnes qui ne répondent pas aux agents cités ci-dessus, des analgésiques opioïdes (tramadol, tapentadol à libération prolongée, oxycodone à libération prolongée) peuvent être utilisés [catégorie B, niveau 2].
- Les prescripteurs doivent faire preuve de prudence en raison des risques d'intolérance, d'abus, de dépendance et d'addiction.
- En cas de résistance au traitement, il est suggéré de référer le patient à un spécialiste neurologue.

Argumentaire :

Les anticonvulsivants ^(733–741) et les antidépresseurs ^(742–751) sont les médicaments les plus souvent prescrits en première intention. La prégabaline et la duloxétine ont été approuvées pour le traitement de la douleur neuropathique chez les personnes atteintes de diabète.

14.2. La Neuropathie diabétique autonome**Recommandation :**

Il est recommandé de rechercher les symptômes et les signes cliniques d'une neuropathie diabétique autonome chez les diabétiques de type 2 au moment du diagnostic du diabète et de façon annuelle ou en présence d'autres complications microvasculaires, particulièrement une maladie rénale ou une neuropathie périphérique [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

La neuropathie diabétique autonome (NDA) peut se manifester par une atteinte sudoromotrice, cardio-vasculaire (neuropathie autonome cardiaque : NAC), gastro-intestinale, ou génito-urinaire. L'anhidrose des pieds (risque d'ulcération cutanée) est la manifestation initiale, avec des défauts de thermorégulation (risque accru d'hypothermie).

La prévalence de la NAC augmente avec la durée du diabète. Sa prévalence peut atteindre 60 % chez les diabétiques de type 2 au bout de 15 ans d'évolution ⁽⁷⁵²⁾. La NAC peut être détectée par des variations de la fréquence cardiaque et s'est avérée être un facteur de risque de mortalité chez les patients atteints de diabète ^(753–755).

En ce qui concerne l'hypotension orthostatique, le diagnostic peut être posé par des mesures en position couchée, suivies par la mesure de la pression artérielle (PA) et du pouls après une minute en position debout. Une baisse de la PAS supérieure à 20 mm Hg et/ou une baisse de la PAD supérieure à 10 mm Hg sans une augmentation appropriée de la fréquence cardiaque est significative.

La prise en charge thérapeutique comprend des mesures conservatrices visant à augmenter l'apport en liquide et en sodium, la prudence vis-à-vis des médicaments majorant le risque d'hypotension notamment chez les sujets âgés polymédiqués, l'usage de bas de contention et l'élévation de la tête de lit lors du coucher. Le traitement doit être prudent visant la restauration d'un niveau tensionnel correct tout en évitant la survenue d'une hypertension de décubitus. Les traitements spécifiques comprennent la fludrocortisone, la midodrine et la droxidopa (ces deux dernières ne sont pas disponibles en Tunisie) ^(756–758).

Les neuropathies gastro-intestinales peuvent être à type de gastroparésie, de constipation, de diarrhée (notamment nocturne) et d'incontinence. Parmi les modalités thérapeutiques, on compte des mesures diététiques, le retrait des médicaments aggravants tel que les opioïdes et les GLP-1 AR dont l'arrêt doit être évalué par rapport à leurs bénéfices cardiovasculaires. L'usage temporaire de métoclopramide, un agent stimulant la motilité gastrique, pourrait être envisagé dans les cas graves, mais son emploi est limité par le risque d'effets indésirables extrapyramidaux.

La dysfonction vésicale en présence de NAD se caractérise par une perte de sensation de réplétion vésicale suivie d'une dysfonction du détrusor avec incontinence par regorgement, une prédisposition à l'infection et une incapacité à vider la vessie. La fonction vésicale devrait être évaluée chez les diabétiques de type 2

présentant des infections des voies urinaires à répétition, une pyélonéphrite ou une incontinence urinaire. Il est contre-indiqué d'utiliser l'amitriptyline chez les diabétiques de type 2 présentant une atteinte vésicale en raison des effets indésirables anticholinergiques possibles.

La dysfonction érectile chez les hommes est le symptôme le plus courant de la NAD avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 40 % ⁽⁷⁵⁹⁾, bien qu'elle puisse être associée à la présence ou à l'absence d'une PNDS. Le traitement inclut les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 dans les cas de dysfonction érectile légère, des injections locales de prostaglandine, des dispositifs à vide ou des prothèses (voir le chapitre Dysfonction érectile et hypogonadisme chez les hommes diabétiques) (cf. : dysfonction érectile).

Les anomalies sudoro-motrices se caractérisent par une perte de sudation dans les membres avec une sudation inappropriée à la moitié supérieure du corps, une sécheresse cutanée ou une intolérance à la chaleur. Un syndrome de l'auriculotemporal peut survenir et il se caractérise par une hypersudation à la tête et au cou déclenchée par la consommation ou l'odeur des aliments.

✓ Hypoglycémie asymptomatique

Chez les diabétiques de type 2, les hypoglycémies asymptomatiques secondaires à un défaut de contre-régulation hormonale et autonome (nerveuse) peuvent compromettre l'équilibre optimal du diabète, une dégradation de la qualité de vie et un risque accru de mortalité, particulièrement chez le sujet âgé ⁽⁷⁶⁰⁾.

✓ Neuropathie autonome diabétique et activité physique

La NAD est associée à un risque accru de blessures et de chutes lors de l'exercice physique expliqué par une diminution de la réponse cardiaque à l'effort, l'hypotension orthostatique et les troubles de la thermorégulation ⁽⁷⁶¹⁾.

La NAD est aussi un risque indépendant de mortalité cardiovasculaire et d'ischémie myocardique silencieuse justifiant une investigation cardiaque avant l'initiation d'une activité physique supérieure à celle habituelle ⁽⁷⁵³⁾.

15. Soins des pieds

Recommandation :

Il est suggéré de réaliser un examen des pieds en vue de dépister et de stratifier le grade podologique des diabétiques de type 2 au moins une fois par an [consensus d'experts, niveau 4].

Pour le grade 0 et 1 : Il convient d'examiner les pieds, évaluer la marche et le chaussage ainsi qu'une éducation à l'hygiène et à l'auto-examen des pieds et des ongles.

Pour le grade 2 : Des soins de pédicurie réguliers avec correction des anomalies biomécaniques.

Pour le grade 3 : l'appareillage est systématique.

Argumentaire :

L'examen des pieds est important et doit inclure une évaluation des chaussures ⁽⁷⁶²⁻⁷⁶⁴⁾. L'évaluation de la température de la peau est également importante. La perte de sensation sur la face plantaire révélée par le monofilament de Semmes-Weinstein de 10 g est un prédicteur significatif et indépendant d'ulcère du pied et d'amputation d'un membre inférieur ^(762,765,766). La gradation du risque d'ulcération du pied est basé sur l'IWGDF ⁽⁷⁶⁷⁾:

- Grade 0 : Absence de neuropathie sensitive.
- Grade 1 N : Neuropathie sensitive isolée.
- Grade 1 A : AOMI isolée.
- Grade 2 : Neuropathie sensitive associée à une AOMI et/ ou à une déformation du pied.
- Grade 3 : Neuropathie sensitive et antécédent d'ulcération du pied et/ou d'amputation.

Nous avons considéré que le bas grade englobe les grades 0, 1 N et 1 A et le haut grade englobe les grades 2 et 3.

Recommandation :

Lorsque le risque d'ulcère du pied est élevé, il est suggéré d'éduquer le patient à la prévention des traumatismes du pied et lui recommander des chaussures thérapeutiques sur mesure [consensus d'experts, niveau 4].

En cas de complications, il est suggéré d'adresser le patient sans tarder à un professionnel de la santé qui a la formation podologique nécessaire [catégorie C, niveau 3].

Argumentaire :

Les mesures de prévention de l'amputation comportent l'examen régulier des pieds, l'évaluation du risque d'amputation, l'excision régulière des callosités, l'éducation du patient, le port de chaussures thérapeutiques sur mesure qui réduisent la pression plantaire et sont ajustées en fonction de toute déformation des pieds, ainsi que la détection et le traitement précoces des ulcères du pied diabétique ^(768–770) (annexe 10).

Recommandation :

Il est suggéré de prendre en charge les diabétiques de type 2 ayant un ulcère du pied ou présentant des signes d'infection, même en l'absence de douleur, rapidement par une équipe multi disciplinaire possédant une expertise dans le traitement des ulcères du pied, lorsque cela est possible, afin de prévenir la survenue d'autres ulcères du pied et l'amputation [catégorie C, niveau 3].

Argumentaire :

Le traitement des ulcères du pied nécessite une prise en charge multidisciplinaire et il comporte des mesures visant à améliorer le contrôle glycémique, à diminuer la pression mécanique avec une mise en décharge, à traiter l'infection, à vérifier l'état vasculaire des membres inférieurs et à prodiguer des soins locaux des plaies ^(770–775).

16. Dysfonction érectile et hypogonadisme

Recommandation :

Il est suggéré de dépister régulièrement chez tout homme adulte diabétique, une dysfonction érectile (DE) et de surveiller l'évolution de sa fonction sexuelle [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé de prescrire un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) en première intention chez les hommes diabétiques qui présentent une DE, qu'il s'agisse d'un traitement à prendre avant l'acte sexuel [catégorie A, niveau 1] ou selon un schéma posologique quotidien [catégorie B, niveau 2].

Recommandation :

Il est recommandé de demander un avis cardiologique avant de prescrire un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE-5) afin de dépister une éventuelle affection cardiovasculaire jusque-là silencieuse [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est recommandé de rechercher un hypogonadisme de façon systématique chez tout patient présentant une DE associée à une baisse de la libido par un dosage du taux sanguin de testostérone, prélevée avant 11 H du matin et d'éliminer une cause médicamenteuse [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est suggéré, chez les hommes diabétiques présentant une DE qui ne répondent pas au traitement à base d'inhibiteur de la PDE-5 ou chez qui les inhibiteurs de la PDE-5 sont contre-indiqués, d'évaluer le risque cardiovasculaire et de demander l'avis d'un sexologue [consensus d'experts, niveau 4].

Recommandation :

Il est suggéré de demander l'avis d'un spécialiste en procréation médicale assistée (PMA) chez les hommes diabétiques présentant une DE et qui veulent demeurer féconds [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

Il faut procéder régulièrement au dépistage de la DE chez tous les hommes diabétiques en recueillant une anamnèse des antécédents sexuels. Le dépistage de la DE chez les hommes atteints de DT2 doit commencer au moment du diagnostic du diabète. On a montré que des questionnaires validés (p. ex., International Index of Erectile Function ^(49,50) ou Sexual Health Inventory for Men ⁽⁷⁷⁶⁾) avaient tant la sensibilité que la spécificité voulues pour le dépistage de la DE et l'évaluation de la réponse au traitement ⁽⁷⁷⁷⁾.

La composante artérielle de la dysfonction érectile qui doit être systématiquement recherchée et qui est un marqueur d'athérosclérose et complications coronariennes. La DE peut servir à prévenir et à dépister précocement une maladie cardiovasculaire ⁽⁷⁷⁸⁾.

Dans les études de cohorte, l'OR global des hommes diabétiques atteints de dysfonction érectile (DE) par rapport à ceux sans DE était de 1,74 (confiance à 95 % intervalle [IC] : 1,34–2,27 ;

P = 0,001) pour les événements CV et 1,72 (IC à 95 % : 1,5–1,98 ; P = 0,001) pour les maladies coronariennes (CHD).

- À l'heure actuelle, les inhibiteurs de la PDE-5 sont l'assise du traitement de la DÉ ^(779–781). On a signalé qu'ils avaient d'importants effets sur la fonction érectile et la qualité de vie et ce sont les médicaments qui doivent être proposés en première intention aux hommes diabétiques qui veulent recevoir un traitement de référence de la DE ^(782,783). Des données probantes appuient un schéma posologique quotidien planifié chez les hommes diabétiques atteints de DE ^(784,785); ce traitement améliorerait l'efficacité du médicament tout en produisant moins d'effets indésirables, moins de symptômes des voies urinaires inférieures et de possibles bienfaits sur la fonction endothéliale⁽⁷⁸⁰⁾. De plus, pour les patients qui ne répondent pas aux inhibiteurs de la PDE-5, l'utilisation d'un dispositif de constriction sous vide devrait être envisagée, car elle pourrait préserver une part significative de leur fonction érectile ^(786,787).

- La prévalence rapportée de l'hypogonadisme hypogonadotrope varie de 30 à 40 % chez les hommes atteints de DT2 ⁽⁷⁸⁸⁻⁷⁹⁰⁾. Dans une étude, on a noté une prévalence de 30 % chez les hommes prédiabétiques, comparativement à une prévalence de 13,6 % observée chez les témoins appariés selon l'âge ⁽⁷⁹¹⁾. Bien que la physiopathologie puisse être liée à de nombreux facteurs, incluant l'âge, l'insulinorésistance, le contrôle glycémique, l'apnée du sommeil associée à l'obésité, le facteur prédictif le plus important est, en théorie, le degré d'obésité viscérale ^(788,790,792,793). L'insulinorésistance est corrélée à une réduction de la globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG). Le bilan hormonal comprend le dosage de la testostérone totale prélevée avant 11 H ou dans les 3 H suivant le réveil ⁽⁷⁹⁴⁾. En raison de la variabilité naturelle des taux sériques de testostérone, répéter l'épreuve est souvent utile afin de clarifier le diagnostic. Chez les hommes diabétiques présentant des symptômes d'hypogonadisme, mais dont les taux de testostérone totale demeurent dans les limites inférieures de la normale, la mesure de la testostérone biodisponible peut être utile.
- Devant tout hypogonadisme une origine médicamenteuse doit être recherchée de systématiquement ⁽⁷⁹⁵⁾ (annexe 11).

17. Diabète de type 2 et stéatose hépatique non alcoolique

Recommandation :

Il est recommandé de dépister l'hépatopathie stéatosique et d'évaluer la fibrose hépatique chez les patients diabétiques type 2 [catégorie A, niveau 2].

Argumentaire :

La prévalence des hépatopathies stéatosiques métaboliques (NAFLD : non-alcoholic fatty liver disease) est plus élevée chez les sujets présentant un DT2 que dans la population générale, elle se voit chez 30 à 75% d'entre eux ⁽⁷⁹⁶⁾. Ceci s'explique par les traits physiopathologiques partagés par les deux affections, dominés par le contexte d'insulinorésistance ⁽⁷⁹⁷⁾.

Les interactions entre la NAFLD et le DT2 sont multiples. D'une part, l'existence d'un diabète est susceptible d'influencer de façon péjorative l'évolution de la NAFLD, favorisant la survenue des formes sévères et des complications hépatiques ^(798,799). D'autre part, plusieurs données épidémiologiques indiquent que la NAFLD doit être considérée comme un facteur de risque du diabète et, lorsque le diabète est avéré, comme un déterminant de la survenue des complications spécifiques du diabète ⁽⁸⁰⁰⁻⁸⁰²⁾.

Les hépatopathies stéatosiques métaboliques définissent une entité nosologique comportant deux formes clinico-pathologiques distinctes : la stéatose hépatique (accumulation de vacuoles lipidiques dans les hépatocytes) et la stéatohépatite métabolique (inflammation lobulaire et ballonnisation hépatocytaire, associées ou non à une fibrose hépatique) ⁽⁸⁰³⁾. Cette dernière entité peut évoluer vers la cirrhose et ses complications. L'évolution vers une fibrose avancée étant un critère évolutif et pronostique déterminant. Par ailleurs, l'ancienneté du diabète, le contrôle glycémique précaire, l'association à une autre cause d'hépatopathie chronique, l'obésité, la sédentarité et le tabagisme sont des facteurs aggravant de la fibrose hépatique ^(804,805).

Il est actuellement recommandé de dépister systématiquement l'hépatopathie stéatosique métabolique chez les patients diabétiques de type 2 par la pratique d'une échographie abdominale et d'un bilan hépatique⁽⁸⁰⁶⁻⁸⁰⁸⁾. La constatation de perturbations du bilan hépatique, même minimales, doit orienter le patient vers le gastro-entérologue pour un bilan étiologique exhaustif.

La constatation d'une stéatose échographique doit faire discuter l'évaluation non invasive de la fibrose afin de sélectionner les patients ayant une fibrose significative et devant être orientés au gastro-entérologue. Le FIB-4 et le NFS (NAFLD Fibrosis score) sont des tests simples, disponibles en ligne, gratuits, intégrant des paramètres cliniques et biologiques de routine. Ces tests ont une excellente valeur prédictive négative. Un FIB-4 < 1,3 et un score NFS < -1,455 permettent d'exclure une fibrose avancée⁽⁸⁰⁹⁾.

Dans le cas contraire, si ces tests ne permettent pas d'exclure une fibrose avancée, un autre test est alors nécessaire. Il s'agit soit de tests sanguins spécialisés ou de la mesure de l'élasticité hépatique. Les tests spécialisés sont brevetés et coûteux. La mesure de l'élasticité hépatique est possible soit par Fibroscan® soit par élastographie lors d'une échographie abdominale. Une élasticité hépatique < 7,9KPa permet d'écarter une fibrose significative⁽⁸¹⁰⁾.

En présence d'une fibrose significative, le patient doit bénéficier d'un suivi chez le gastro-entérologue.

En présence d'une stéatose, sans fibrose significative évaluée par les tests sanguins simples ou par Fibroscan® ou par élastographie, un bilan hépatique et une réévaluation non invasive de la fibrose sont alors indiqués après 2 ans.

En l'absence de stéatose échographique et de perturbation des enzymes hépatiques, une réévaluation est nécessaire après 3 ans de suivi par une échographie abdominale et un bilan hépatique (figure 8).

L'insulinothérapie reste le traitement de choix en cas de d'insuffisance hépatocellulaire.

Une adaptation du traitement antihyperglycémiant est nécessaire en fonction du stade de la fonction hépatocellulaire⁽⁸¹¹⁾ (tableau 21).

Traitement antihyperglycémiant	Fonction hépatique préservée	Atteinte légère	Atteinte Modérée	Atteinte Sévère
Metformine	Oui	Oui	CI	CI
Pioglitazone	Oui	Oui	CI	CI
Sulfonylurées	Oui	Avec précaution	CI	CI
Glinides (natéglinide)	Oui	Avec précaution	Avec précaution	Avec précaution
Glinides (répaglinide)	Oui	CI	CI	CI
iDPP-4*	Oui	Oui	Oui	CI
iSGLT-2	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Acarbose	Oui	Oui	Oui	CI
GLP1-AR**	Oui	Oui	Avec précaution	CI
Insuline	Oui	Oui	Oui	CI

* à l'exception de la vildagliptine qui est contre indiquée en cas d'atteinte hépatique.

** à l'exception de l'exenatide et du lixisenatide qui sont contre indiqués en cas d'atteinte hépatique.

Tableau 21 : indications des antihyperglycémiant chez les diabétiques de type 2 avec atteinte hépatique

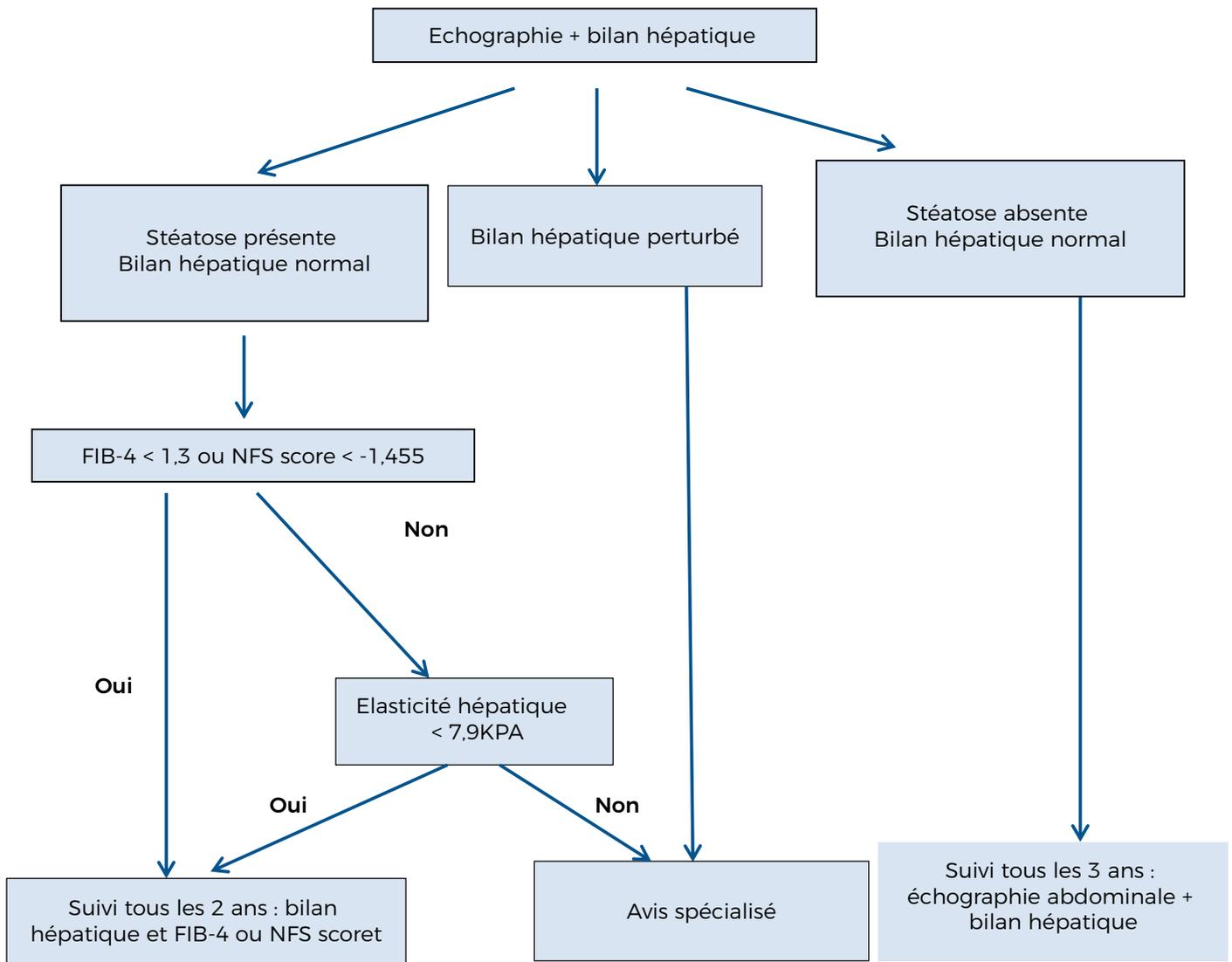


Figure 8 : Algorithme de dépistage de l'hépatopathie stéatosique métabolique chez le patient diabétique type 2 en Tunisie

18. Diabète de type 2 et aptitude au travail :

Recommandation :

Il est recommandé d'orienter vers une consultation de médecine de travail, tout travailleur diabétique en activité posant un problème d'aptitude médicale (à l'embauche, périodiquement durant sa période active et vers l'âge de la retraite) [consensus d'experts, niveau 4].

Argumentaire :

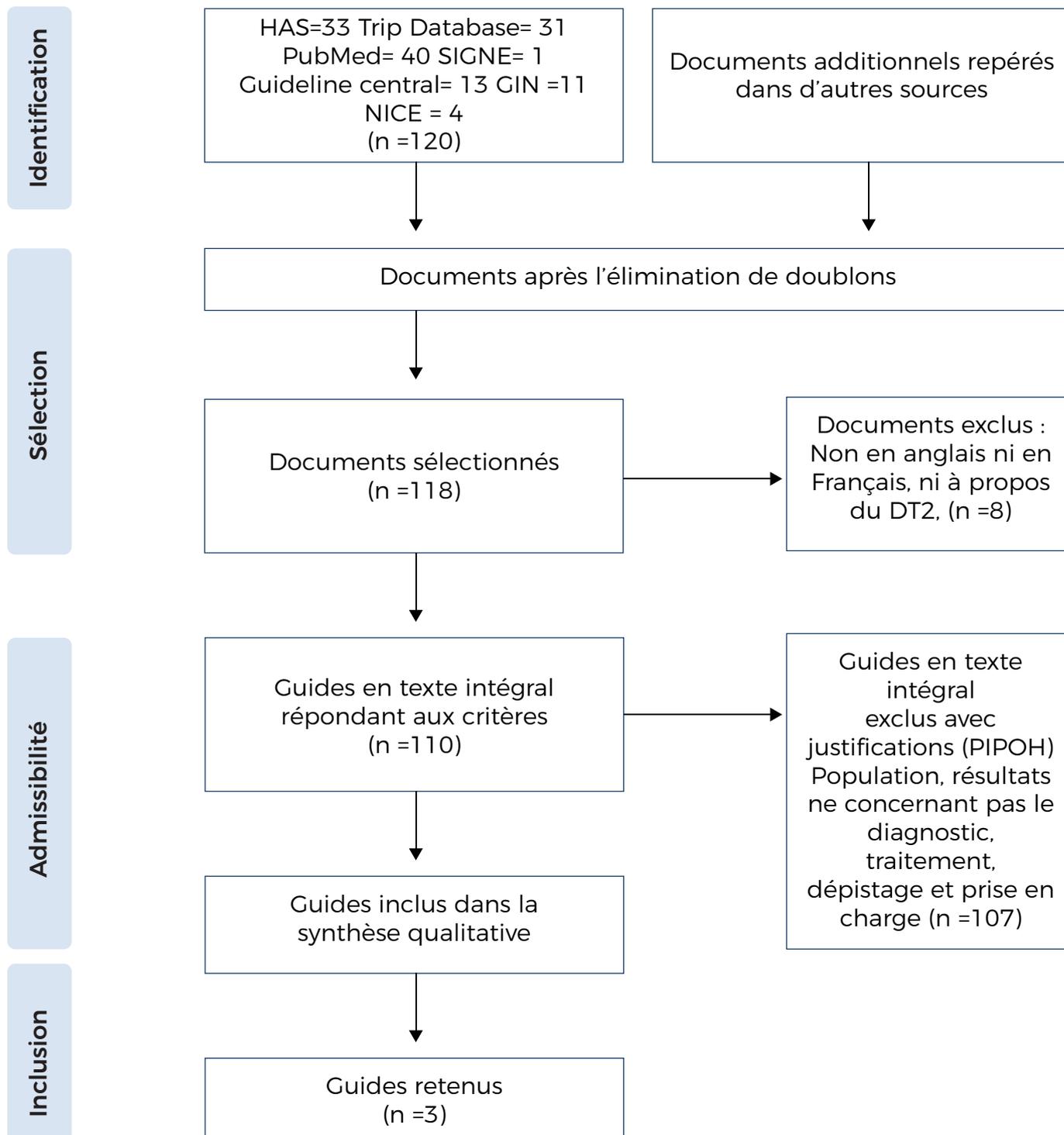
En Tunisie, la décision d'AMT est du ressort exclusif du médecin de travail ⁽⁸¹²⁾. Cette décision est émise en tenant compte de deux déterminants : L'état de santé du travailleur et la nature de son poste de travail (type de travail, durée, nature des équipements et des moyens utilisés, produit ou marchandise transportée, organisation du travail...). A titre d'exemple, pour le poste de conducteur professionnel, l'obtention du permis de conduite est règlementée et une liste fixant les handicaps physiques et les maladies nécessitant un aménagement spécifique des véhicules a été établie et publiée dans le JORT ⁽⁵¹⁹⁾.

VI. Annexes

Annexe 1 : Question PIPOH

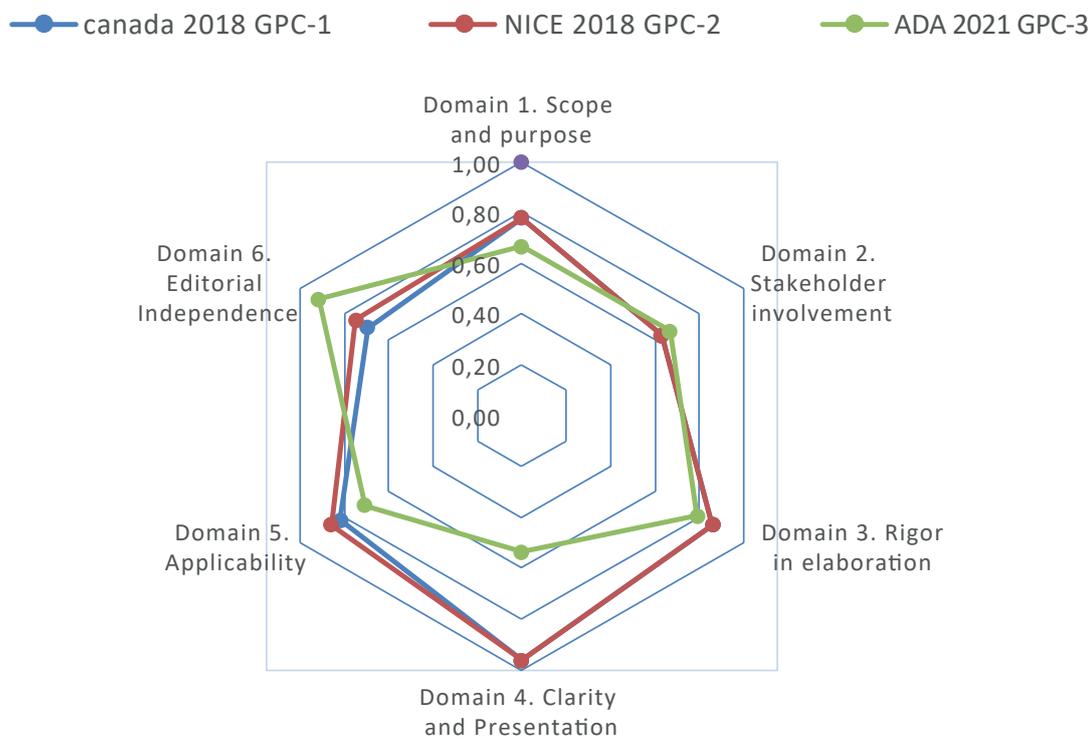
P opulation : Adultes de plus de 18 ans et personnes âgées atteints de diabète de type 2
I ntervention : Dépistage, prévention et diagnostic, prise en charge pharmacologique et non pharmacologique
P rofessionnels : Endocrinologue, Médecin Généraliste, Interniste, Nutritionniste, Infirmier, Diététicien, Néphrologue, Cardiologue, Ophtalmologiste, Neurologue, Angiologue, Pharmacien, Pharmacologue, Gériatre
O utcomes : Réduction de la mortalité, de la morbidité, harmonisation des pratiques, amélioration de la qualité de vie
H ealth care setting : 1 ^{ère} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne de soins des secteurs publique et privé.

Annexe 2: Prisma flow diagram
PRISMA 2009 Flow Diagram

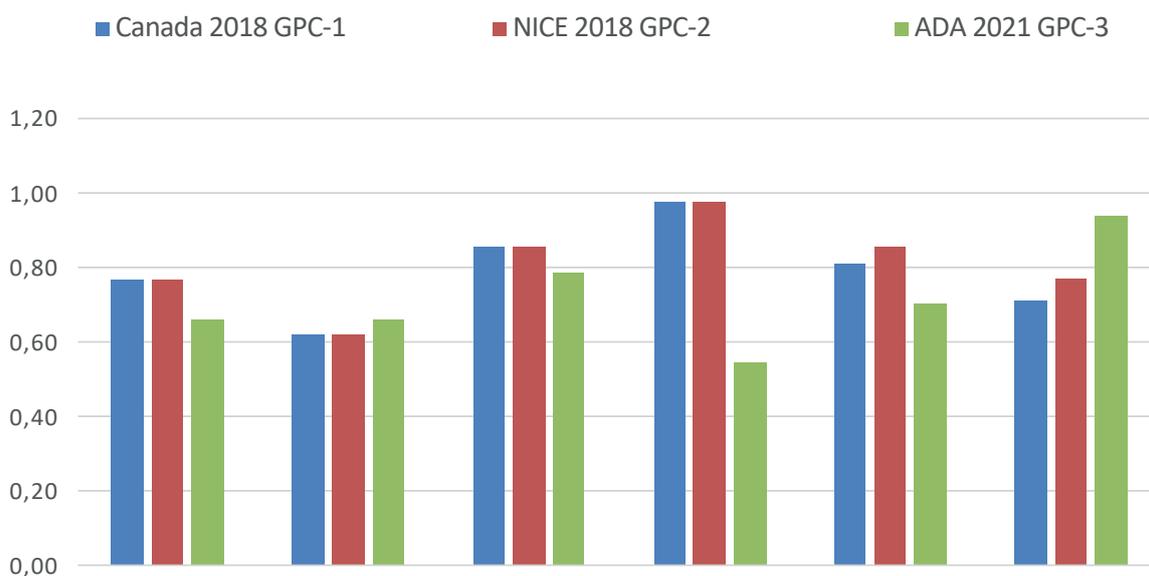


Annexe 3 : Evaluation par AGREE II

GPC Diabète



GPC Diabète



Annexe 4 : Les cibles du LDL cholestérol et non HDL cholestérol en fonction de la stratification du risque cardiovasculaire

Stratification du risque cardiovasculaire	LDL-C	NON HDL
Très haut risque	≤ 0.55 g/l	≤ 0.85 g/l
Haut risque	≤ 0.7 g/l	≤ 1 g/l
Risque modéré	≤ 1 g/l	≤ 1.3 g/l

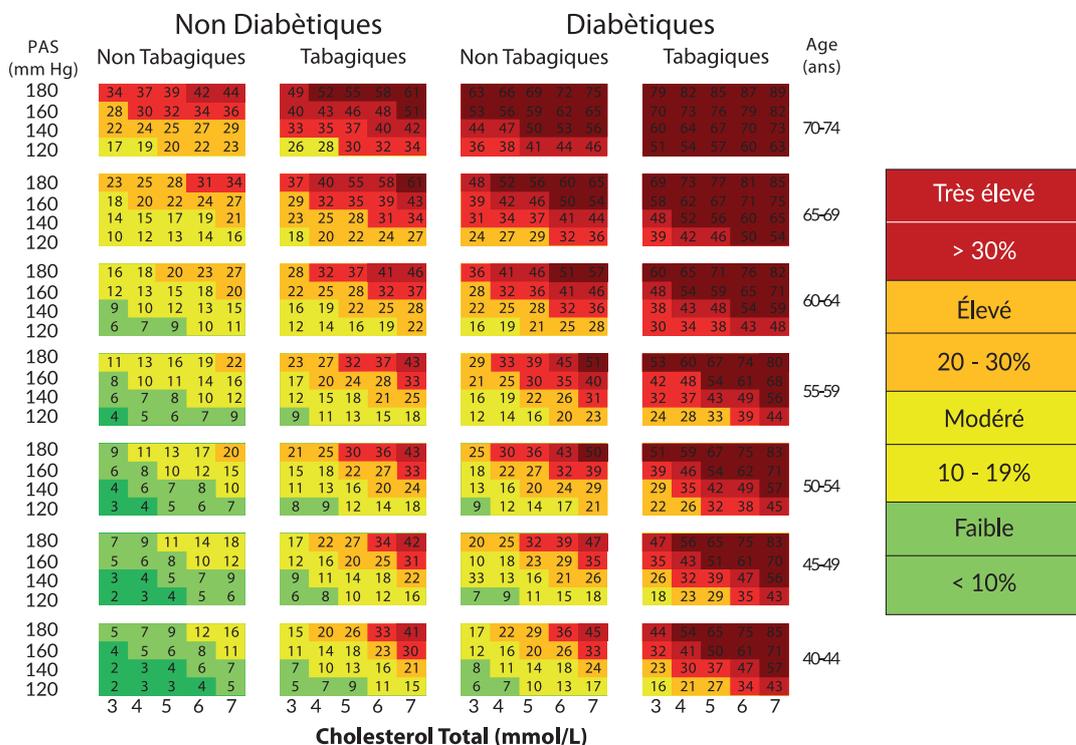
Annexe 5 : Classification du niveau de risque cardiovasculaire

Risque très élevé	<ul style="list-style-type: none"> ➤ MCV documentée, clinique ou par imagerie <ul style="list-style-type: none"> • Clinique : inclut l'IDM, le SCA, la revascularisation coronarienne ou autre atteinte artérielle, L'AVC, l'AIT, l'anévrisme aortique et l'atteinte vasculaire périphérique, l'IC y compris à FE préservée. • Par imagerie : sténose > 50% de 2 artères principales au moins à la coronarographie ou au scanner, ou à l'échographie carotidienne ou fémorale. ➤ Diabète avec atteinte des organes cibles, ou au moins 3 FDR majeurs* ou un DT1 très ancien (> 20 ans). ➤ IRC sévère (DFGe < 30mL/mn/1,73m²) ➤ GLOBORISK ≥ 30%
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> ➤ FDR unique nettement élevé CT > 8 mmol/l (> 310mg/dl), C-LDL > 4,9 mmol/l (> 190mg/dl) ou PA > 180 /110mmHg. ➤ Patients atteints de diabète sans lésions des organes cibles avec une durée de diabète ≥ 10 ans ou un autre FDR. ➤ IRC modérée (DFGe 30 à 59mL/mn/1,73m²) ➤ GLOBORISK ≥ 20 et < 30%.
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Patients jeunes (DT1 < 35 ans, DT2 < 50 ans), avec ancienneté de diabète 10 ans sans autres FDR. ➤ GLOBORISK ≥ 10 et < 20 %.
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> ➤ GLOBORISK < 10% sans facteurs modificateurs du risque

PA : pression artérielle, FDR : facteurs de risque, DT1 : diabète de type 1, DT2 : diabète de type 2, CT : cholestérol total, FE : fraction d'éjection, IRC : insuffisance rénale chronique, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé, MCV : maladie cardiovasculaire
FDR : majeurs : tabac, dyslipémie, HTA.

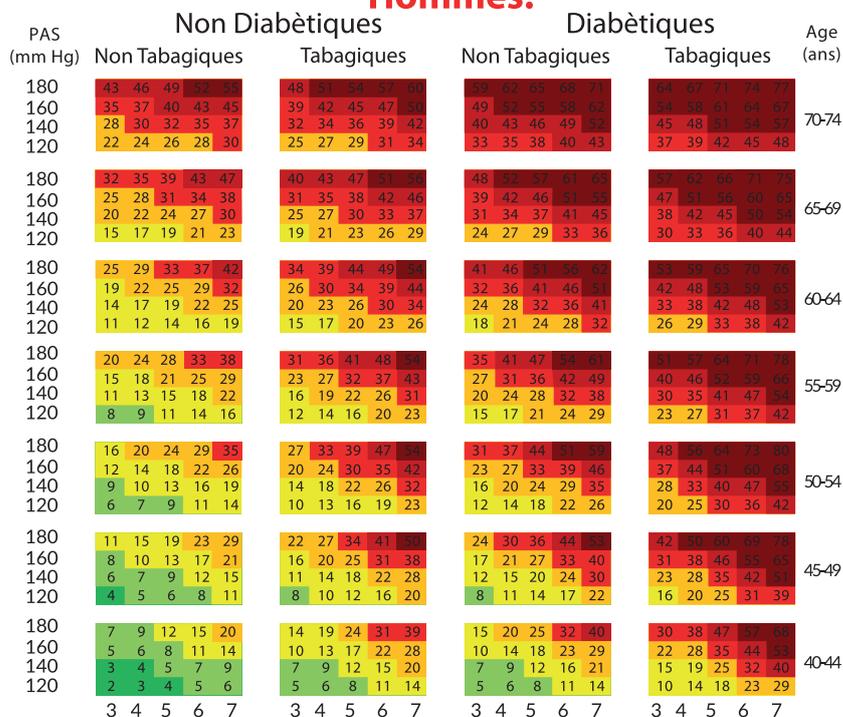
Annexe 6 : Charte de risque spécifique à la Tunisie selon GLOBORISK

Femmes:



Cholesterol Total (mmol/L)

Hommes:



Cholesterol Total (mmol/L)



Annexe 7 : Liste des édulcorants et dose journalière admissible

Educlorant	Pouvoir sucrant (référence saccharose)	DJA (mg/kg poids corporel)
acésulfame de potassium	100-200	15
acide cyclamique et ses sels	30-40	7
aspartame	200	40
glycosides de stéviol	250-450	4
néohespéridine dihydrochalcone	400-600	5
néotame	7000-13000	2
saccharine et ses sels	300-400	5
sel d'aspartame-acésulfame	350	*
sucralose	500-600	15
thaumatine	2000-3000	non spécifiée

*A considérer dans les DJA de l'acésulfame de potassium et de l'aspartame

Annexe 8 : Liste des médicaments à éviter pendant les maladies aiguës

Liste de médicaments pour les journées de maladie

Directives à l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient tombe malade et qu'il est incapable de maintenir un apport liquidien adéquat, ou s'il présente un déclin aigu de la fonction rénale (p. ex., en raison d'un malaise gastro-intestinal ou d'une déshydratation), on doit lui demander de cesser de prendre les médicaments qui;

A) Augmentent le risque de déclin de la fonction rénale:

- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
- Inhibiteurs directs de la rénine
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Diurétiques
- Inhibiteurs du SGLT2

B) Sont associés à une clairance réduite et à un risque accru d'effets indésirables:

- Metformine
- Sulfonylurées (gliclazide, glimepiride, glyburide)

S sulfonylurées**I** inhibiteurs de l'ECA, inhibiteurs directs de la rénine**D** diurétiques**M** metformine**A** antagonistes des récepteurs de l'angiotensine**A** anti-inflammatoires non stéroïdiens**I** inhibiteurs du SGLT2

Veillez remplir la fiche suivante et la remettre à votre patient..

On doit informer les patients qu'une augmentation de la fréquence de l'autosurveillance de la glycémie sera nécessaire, et que des ajustements de leur dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral pourraient également être requis,

Directives à l'intention des patients

Lorsque vous êtes malade, en particulier si vous souffrez de déshydratation (p. ex., vomissements ou diarrhée), certains médicaments peuvent aggraver votre fonction rénale ou causer des effets indésirables.

En cas de maladie, ou si vous êtes incapable de boire suffisamment pour rester hydraté, vous devriez **CESSER** de prendre les médicaments suivants :

- Comprimés contre l'hypertension
- Diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau)
- Metformine
- Médicaments contre le diabète
- Médicaments contre la douleur
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir ci-dessous)

Veillez vous assurer de ne pas prendre d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (que l'on retrouve souvent dans les analgésiques (p. ex., Advil] et dans les médicaments contre le rhume).

Veillez consulter votre pharmacien avant d'utiliser des médicaments en vente libre et discuter de tout changement apporté à vos médicaments avec votre professionnel de la santé.

Vous devez mesurer votre glycémie plus souvent, Si elle est trop élevée ou trop faible, communiquez avec votre professionnel de la santé.

En cas de problème, vous pouvez téléphoner à

Annexe 9 : Recommandations pratiques de l'IWGDF sur la prévention et la prise en charge du pied diabétique. International Working Group on the Diabetic Foot 2019.

Disponible sur le site :

<https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2020/12/IWGDF-2019-FRA.pdf>

Recommandations pratiques de l'IWGDF



SUPPLÉMENT

Pratiquer un examen de la sensibilité du pied

La neuropathie périphérique peut être détectée en utilisant le monofilament de 10 g (Semmes-Weinstein 5,07) pour détecter la perte de la sensation de protection et un diapason (128 Hz) pour détecter la perte de la sensibilité vibratoire.

Monofilament de Semmes-Weinstein de 10 g (5,07) (Figures 5 et 6)

- Appliquez d'abord le monofilament sur les mains du patient (ou le coude ou le front), de sorte qu'il ou elle sache à quoi s'attendre.
- Tester trois sites différents sur les deux pieds, à choisir parmi ceux indiqués dans la Figure 5.
- Le patient ne doit pas être en mesure de voir si l'examineur applique ou non le monofilament, ni l'endroit où il l'applique.
- Appliquer le monofilament perpendiculairement à la surface de la peau (Figure 6a), en appliquant une force suffisante pour faire plier ou courber le filament (Figure 6b).
- La durée totale du geste (approche, contact avec la peau et retrait du filament) doit être d'environ 2 secondes.
- Ne pas appliquer le filament directement sur un ulcère, un cal / durillon, une cicatrice ou du tissu nécrosé. Ne pas laisser le filament glisser sur la peau ou avoir un contact répétitif sur le site de test. Appuyer le filament sur la peau et demander au patient s'il/elle sent la pression appliquée (« oui »/« non ») et ensuite où il/elle sent la pression (par exemple, « plante du pied gauche »/« talon droit »).
- Répétez cette application deux fois sur le même site mais alternez avec au moins un « simulacre » d'application au cours duquel le filament n'est pas appliqué (au total trois questions par site).
- La sensation de protection est présente sur chaque site si le patient répond correctement à deux des trois applications. Elle est absente si deux des trois réponses sont incorrectes.
- Encourager les patients lors du test par des retours positifs.
- La résistance à la déformation des monofilaments tend à baisser momentanément lorsqu'ils utilisés plusieurs fois le même jour, ou de façon permanente après une longue durée d'utilisation. En fonction du type de monofilament, nous suggérons de ne pas utiliser le monofilament pendant 24 heures après avoir évalué 10 à 15 patients, et de le remplacer après l'avoir utilisé sur 70 à 90 patients.

© 2019

The International Working Group on the Diabetic Foot



Recommandations pratiques de l'IWGDF



Figure 5. Sites à tester avec le monofilament de Semmes-Weinstein de 10 g pour évaluer la perte de la sensation de protection

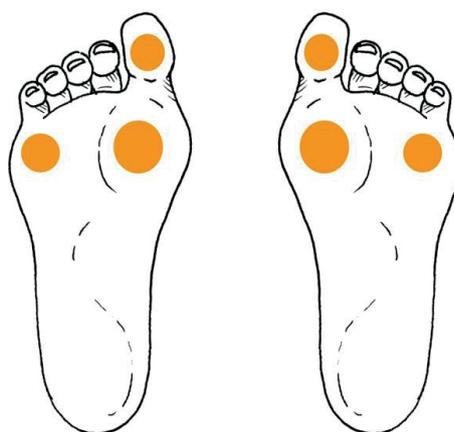
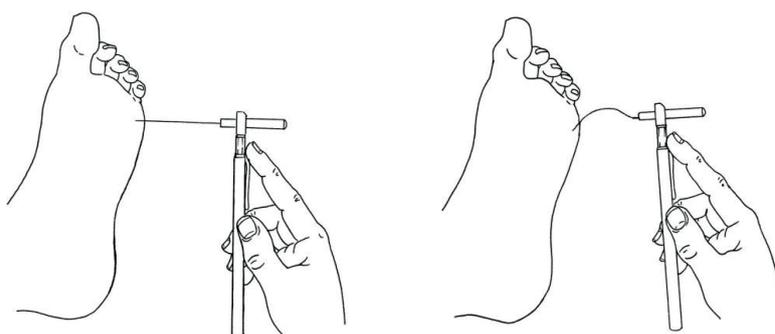


Figure 6. Méthode correcte d'utilisation du monofilament de Semmes-Weinstein de 10 g



Annexe 10 : Risque podologique et périodicité des visites

Catégorie du risque podologique	Evaluation du risque podologique d'ulcère	Rythme de surveillance
0	Très faible	X par an 1
1	Faible	Tous les 6 à 12 mois
2	Modéré	Tous les 3 à 6 mois
3	Elevé	Tous les 1 à 3 mois

Annexe 11 : Liste des médicaments à risque de dysfonction érectile

Classe médicamenteuse	Traitements
Anti-androgènes	Agoniste de le GnRH (leuprolide, goserelin, lupron, zoladex), chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan), flutamide, kétoconazol, spironolactone, cimétidine
Antihypertenseurs	Diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques
Antiarythmiques	Digoxine, amiodarone, disopyramide
Statines	Atorvastatine
Psychotropes	Antidépresseurs tricycliques, ISRS, phénothiazines, butyrophénones
Substances addictives	Marijuana, opiacés, cocaïne, nicotine, alcool
GnRH : gonadotrophin releasing hormone ; ISRS : inhibiteurs de recapture de la sérotonine	

VII. Références

1. Collaboration A. Guideline adaptation : a resource toolkit. ADAPTE Process Resource Toolkit Guidel Adapt Version. 2009;2.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium. IDF Diabetes Atlas 7th Edn Bruss Belg Int Diabetes Fed. 2015;33:2.
3. World Health Organization. Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internet]. World Health Organization; 2009 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>
4. Roth G. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. The Lancet. 2018;392:1736-88.
5. Federation ID. IDF Diabetes Atlas 2021—10th Edition. 2021.
6. Scheen A, Paquot N, Lefebvre P. L'étude clinique du mois. United Kingdom Prospective Diabetes Study: 10 ans plus tard. Rev Médicale Liège. 2008;63(10).
7. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KV. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(3):331-43.
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 ;138 :271-81.
9. Institut Nationale de Santé Publique (INSP), Office National de la Famille et de la Population (ONFP), Laboratoire Epidémiologie et Prévention des Maladies Cardiovasculaires (CAVEPLA), Société Tunisienne d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques (STEDIAM), Organisation Mondiale de La Santé (OMS). « Tunisian Health Examination Survey-2016 » : Indicateurs clefs de la santé des Tunisiens Résultats de l'enquête [Internet]. 2019. Disponible sur : <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/toutes-les-actualites/912-rapport-de-l%E2%80%99enqu%C3%AAtte-nationale-thes-2016?fbclid=IwAR3bn17VimtgsAqoC5RzatQjT2S4opInvPRSzDyCZG2hPTjTiaP8Ev9910>
10. Ben Khelifa F. Caractéristiques morphologiques et biochimiques et épidémiologie du diabète dans la population de Tunis. [Morphological and biochemical characteristics and epidemiology of diabetes in the population of Tunis.]. Tunis Impr Off Ré Publique Tunis. 1979 ;
11. Bouguerra R, Alberti H, Salem LB, Rayana CB, Atti JE, Gaigi S, et al. The global diabetes pandemic : the Tunisian experience. Eur J Clin Nutr. févr 2007 ;61(2) :160-5.
12. Ben Romdhane H, Ali SB, Aissi W, Traissac P, Aounallah-Skhiri H, Bougateg S, et al. Prevalence of diabetes in Northern African countries: the case of Tunisia. BMC Public Health. 2014;14(1):1-13.
13. Saidi O, O'Flaherty M, Mansour NB, Aissi W, Lassoued O, Capewell S, et al. Forecasting Tunisian type 2 diabetes prevalence to 2027: validation of a simple model. BMC Public Health. 7 févr 2015;15:104.
14. R. Jemaa, R. Razgallah, L. Rais, I. Ben Ghorbel, M. Feki, A. Kallel. Prevalence of diabetes in the Tunisian population: Results of the ATERA-survey. Arch Cardiovasc Dis Suppl. janv 2022;7986(1):1.
15. Elleuch M, Mnif F, Malouf JK, Benlassoued M, Kamel MS, Abid M. Inventory of insulin access in Tunisia, IDF-MENA Region. J Diabetol. 2022;13(Suppl 1):S68-72.
16. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. The Lancet. 2012;380(9855):1741-8.

17. Siu AL, Force* UPST. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):861-8.
18. O'Brien MJ, Lee JY, Carnethon MR, Ackermann RT, Vargas MC, Hamilton A, et al. Detecting dysglycemia using the 2015 United States Preventive Services Task Force screening criteria: a cohort analysis of community health center patients. *PLoS Med.* 2016;13(7):e1002074.
19. Leiter LA, Barr A, Belanger Andr, Lubin S, Ross SA, Tildesley HD, et al. Diabetes Screening in Canada (DIASCAN) Study: prevalence of undiagnosed diabetes and glucose intolerance in family physician offices. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1038-43.
20. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):144-51.
21. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *The Lancet.* 2010;375(9723):1365-74.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 1 janv 2022;45(Suppl 1):S17-38.
23. Chilelli NC, Cosma C, Ragazzi E, Burlina S, Zaninotto M, Plebani M, et al. Screening with HbA1c identifies only one in two individuals with diagnosis of prediabetes at oral glucose tolerance test: findings in a real-world Caucasian population. *Acta Diabetol.* 2014;51:875-82.
24. R. Malek, A. Nechadi, M.-F. Rezig, S. Abdelaiz, N. Mallem, A. Bouferroum, et al. Dépistage de masse du diabète de type 2 en Algérie : quels enseignements ? *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2013 ;4124(6) :501.
25. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1066-76.
26. Lind M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Nerman O, Eriksson J, Ilanne-Parikka P, et al. The association between HbA1c, fasting glucose, 1-hour glucose and 2-hour glucose during an oral glucose tolerance test and cardiovascular disease in individuals with elevated risk for diabetes. *PLoS One.* 2014;9(10):e109506.
27. Gilmer TP, O'Connor PJ. The growing importance of diabetes screening. Vol. 33, *Diabetes Care.* Am Diabetes Assoc; 2010. p. 1695-7.
28. Gonzalez A, Deng Y, Lane AN, Benkeser D, Cui X, Staimez LR, et al. Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* avr 2020;37(4):689-96.
29. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated Hemoglobin A1c as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care STDs.* avr 2012;26(4):197-201.
30. Paterson AD. HbA1c for type 2 diabetes diagnosis in Africans and African Americans: Personalized medicine NOW! *PLoS Med.* sept 2017;14(9):e1002384.
31. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The lancet.* 2008;371(9606):64-74.

32. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care*. août 2012;35(8):1648-53.
33. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? *Acta Diabetol*. oct 2014;51(5):715-22.
34. Megia A, Näf S, Herranz L, Serrat N, Yañez RE, Simón I, et al. The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. juin 2012;119(7):891-4.
35. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. *Diabetes Care*. août 2016;39(8):1299-306.
36. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. avr 2010 ;33(4) :780-5.
37. Artigou JY, Monsuez JJ. Prévention du risque cardiovasculaire. In : *Cardiologie et maladies vasculaires*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2020. p. 1-85. (Bauduceau B. Chapitre 3).
38. OMS. Diabète [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
39. Marroun I, Sené T, Quevauvilliers J, Fingerhut A. Prévention, dépistage et surveillance. In : *Nouveau dictionnaire médical*. Elsevier Health Sciences ; 2017. p. 1141-52. (Elsevier Masson 2018).
40. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 1 janv 2023;46(Suppl 1):S5-9.
41. Diabetes Prevention Program Research G. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group The Diabetes Prevention Program (DPP). *Diabetes Care*. 2002;25:2165-71.
42. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):611-9.
43. Group DPPR. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.
44. Pan XR, Li G wei, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.
45. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *The Lancet*. 2008 ;371(9626) :1783-9.
46. Ministère de santé Tunis, Direction des Soins et Santé de Base. Point info DSSB [Internet]. DSSB ; 2022 [cité 25 avr 2023] p. 23 p. Report No. : N° 1 / 2022 Juillet-Août-Septembre 2022. Disponible sur : http://www.santetunisie.rns.tn/images/point_info_dssb1.pdf
47. Jill P Crandall, Shmoon H. Diabetes Mellitus. In: *Goldman-Cecil Medicine, 2-volume Set* [Internet]. Elsevier ; 2020 [cité 25 avr 2023]. p. 1490-1510.e3. Disponible sur : <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532662002162>
48. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-61.

49. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torger-son J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2683-93.
50. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SRK, Forouhi NG, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med*. 25 mai 2010;7(5):e1000278.
51. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 4 mars 2010;362(9):800-11.
52. Nakagami T, Takahashi K, Suto C, Oya J, Tanaka Y, Kurita M, et al. Diabetes diagnostic thresholds of the glycated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels considering the 5-year incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. févr 2017;124:20-9.
53. Sabanayagam C, Khoo EYH, Lye WK, Ikram MK, Lamoureux EL, Cheng CY, et al. Diagnosis of diabetes mellitus using HbA1c in Asians: relationship between HbA1c and retinopathy in a multiethnic Asian population. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2015;100(2):689-96.
54. Ito C. Evidence for diabetes mellitus criteria in 2010 using HbA1c. *Diabetol Int*. 2013;4(1):9-15.
55. Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 29 nov 2013;6:477-91.
56. Colagiuri S, Lee CMY, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. janv 2011;34(1):145-50.
57. Organization WH. Report of a World Health Organization Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pr*. 2011;93(2).
58. Nielsen AA, Petersen PH, Green A, Christensen C, Christensen H, Brandslund I. Changing from glucose to HbA1c for diabetes diagnosis: predictive values of one test and importance of analytical bias and imprecision. *Clin Chem Lab Med*. juill 2014;52(7):1069-77.
59. Christophi CA, Resnick HE, Ratner RE, Temprowa M, Fowler S, Knowler WC, et al. Confirming glycemic status in the Diabetes Prevention Program: implications for diagnosing diabetes in high-risk adults. *J Diabetes Complications*. 2013;27(2):150-7.
60. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2022. January 2022 Volume 45, Supplement 1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; 2022. 270p p. (THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION).
61. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. juill 2010;33(7):1665-73.
62. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: Summary. *AHRQ Evid Rep Summ*. 2005.
63. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2016;355.
64. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. janv 2017 ;5(1) :34-42.
65. Shaw JE, Zimmet PZ, Alberti KGMM. Point: impaired fasting glucose: The case for the new American Diabetes Association criterion. *Diabetes Care*. mai 2006;29(5):1170-2.

66. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia*. mai 2006;49(5):822-7.
67. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD, et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. sept 2012;29(9):e279-285.
68. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-73.
69. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1 sept 2015;66(9):1050-67.
70. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. oct 2006;119(10):812-9.
71. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.
72. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 12 sept 1998;352(9131):837-53.
73. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405-12.
74. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 15 juill 2010;363(3):233-44.
75. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care*. juill 2016;39(7):1089-100.
76. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
77. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
78. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 9 oct 2008;359(15):1577-89.
79. Collaboration ERF. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The lancet*. 2010;375(9733):2215-22.

80. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj*. 2010;340.
81. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8.
82. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
83. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-406.
84. Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans Affairs diabetes trial—corrections. *N Engl J Med*. 2009;361(10):1024-5.
85. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197-206.
86. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;218:50-8.
87. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1227-34.
88. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):356-62.
89. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1048-51.
90. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-8.
91. Investigators FST. Glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 2016 ;39(6) :973-81.
92. Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MMT, et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2012;125(4):416-e9.
93. Park MJ, Choi KM. Association between Variability of Metabolic Risk Factors and Cardiometabolic Outcomes. *Diabetes Metab J*. janv 2022;46(1):49-62.
94. Tateishi K, Saito Y, Kitahara H, Kobayashi Y. Impact of glycemic variability on coronary and peripheral endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Cardiol*. 2022;79(1):65-70.
95. Alfieri V, Myasoedova VA, Vinci MC, Rondinelli M, Songia P, Massaiu I, et al. The role of glycemic variability in cardiovascular disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8393.
96. Committee ADAPP, Committee ADAPP. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S97-112.
97. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *Jama*. 2012;308(23):2489-96.

98. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 ;164(11) :740-51.
99. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304-11.
100. Group UPDS (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
101. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 1 janv 2022;45(Suppl 1):S125-43.
102. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2137-9.
103. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1859-64.
104. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak S. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):410-7.
105. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(3):353-62.
106. Gao W, Dong J, Liu J, Li Y, Liu F, Yang L, et al. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):179-85.
107. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016 ;39(10) :1718-28.
108. Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2021 ;7167(8) :727.
109. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D, Group GITS. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2002 ;4(3) :201-8.
110. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'neill MC, Porter LE, Heise MA, et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (> 60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(1):49-57.
111. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Huang C, Garber A. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(6):643-9.
112. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(6):650-60.

113. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(4):e0125879.
114. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. août 2015;109(2):378-88.
115. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2 avr 2016;39(2):E48-62.
116. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001007.
117. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs Aging*. juin 2015;32(6):469-76.
118. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, Hoekstra JBL, Scholten RJPM, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. janv 2014;30(1):11-22.
119. Kim SS, Kim IJ, Lee KJ, Park JH, Kim YI, Lee YS, et al. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study. *J Diabetes*. avr 2017;9(4):412-22.
120. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. déc 2015;32(12):1530-40.
121. Lahiri SW. Management of Type 2 Diabetes: What Is the Next Step After Metformin? *Clin Diabetes*. 1 avr 2012;30(2):72-5.
122. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):43-51.
123. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 1 déc 2022;45(12):3075-90.
124. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 1 janv 2023;46(Suppl 1):S140-57.
125. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:1-10.
126. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):602-13.
127. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213-23.

128. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
129. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
130. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
131. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
132. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
133. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2019;393(10166):31-9.
134. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
135. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
136. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *Bmj*. 2012;344.
137. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, De Loredo L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1056-64.
138. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1426-33.
139. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-71.
140. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark Jr CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24(4):631-6.
141. Hoy SM. MYL1501D Insulin Glargine: A Review in Diabetes Mellitus. *BioDrugs*. 1 avr 2020;34(2):245-51.
142. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Cmaj*. 2009;180(4):385-97.

143. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, Group H 901/300s S. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1130-6.
144. Fritsche A, Schweitzer MA, Hring HU, Group* 4001 Study. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(12):952-9.
145. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. févr 2005;28(2):254-9.
146. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2007;(2):CD005613.
147. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. août 2008;81(2):184-9.
148. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. août 2015;52(4):649-62.
149. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2014;384(9961):2228-34.
150. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32.
151. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. févr 2013;15(2):175-84.
152. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4 juill 2017;318(1):45-56.
153. Clements JN, Bello L. Insulin glargine 300 units/mL: A new basal insulin product for diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 mars 2016;73(6):359-66.
154. Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. oct 2013;17(19):2566-70.
155. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: the Get-Goal Duo-2 trial. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1318-28.
156. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Di Fraia R, Scappaticcio L, Gicchino M, et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care*. juin 2021;44(6):1353-60.

157. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 ;2(1) :30-7.
158. Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1997;157(11):1249-55.
159. Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mai 2015;32(5):585-94.
160. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* mars 2016;51(3):417-28.
161. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab.* déc 2015;17(12):1133-41.
162. Downie M, Kilov G, Wong J. Initiation and Intensification Strategies in Type 2 Diabetes Management: A Comparison of Basal Plus and Premix Regimens. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* déc 2016;7(4):641-57.
163. Kumar A, Awata T, Bain SC, Ceriello A, Fulcher GR, Unnikrishnan AG, et al. Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart. *Int J Clin Pract.* août 2016;70(8):657-67.
164. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1502-12.
165. Bicsak TA, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: Moving towards a new paradigm? *Diabetes Obes Metab.* 2017 ;19(11) :1499.
166. Corchia A, Wynckel A, Journet J, Moussi Frances J, Skandrani N, Lautrette A, et al. Metformin-related lactic acidosis with acute kidney injury: results of a French observational multicenter study. *Clin Toxicol.* 2020 ;58(5) :375-82.
167. de Laforcade L, Bobot M, Bellin MF, Clément O, Grangé S, Grenier N, et al. Recommandations ESUR sur l'utilisation des produits de contraste : enquête de pratique, revue et commentaire par le CJN, le FIRN et la SFNDT. *Néphrologie Thérapeutique.* 2021 ;17(2) :80-91.
168. Wakim J, Khoury E, Décosterd D. Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ? *Rev Med Suisse.* 2013 ;9 :1473-7.
169. Hassanein M, Afandi B, Ahmedani MY, Alamousi RM, Alawadi F, Bajaj HS, et al. Diabetes and Ramadan : practical guidelines 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 ;185 :109185.
170. Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. *Médecine Mal Métaboliques.* 2020 ;14(4) :331-41.
171. Mizuno A, Lolachi S, Pernet A. Acidocétose euglycémique : une complication des inhibiteurs du SGLT2. *Rev Med Suisse.* 31 mai 2017;565:1164-7.
172. Wing R. Weight loss in the management of type 2 diabetes. In : Gerstein HC, Haynes RB, éditeurs. *Evidence-based Diabetes Care.* London : Hamilton, BC Decker Inc ; 2001.

173. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 3 mai 2001;344(18):1343-50.
174. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 7 févr 2002;346(6):393-403.
175. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M, Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. nov 2002 ;102(11) :1621-30.
176. sanitaire A nationale de sécurité, Agence nationale de sécurité sanitaire. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [Internet]. édition scientifique. Maisons-Alfort Cedex : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) ; 2016. 84 p. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
177. Dyson P. Low carbohydrate diets and type 2 diabetes: what is the latest evidence? *Diabetes Ther*. 2015;6:411-24.
178. Van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):148-57.
179. Yabe D, Iwasaki M, Kuwata H, Haraguchi T, Hamamoto Y, Kurose T, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: A randomized, open-label, 3-arm parallel comparative, exploratory study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):739-43.
180. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65-79.
181. Xi B, Huang Y, Reilly KH, Li S, Zheng R, Barrio-Lopez MT, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(5):709-17.
182. Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, Mirrahimi A, Blanco-Mejia S, Di Buono M, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):914-21.
183. Jayalath VH, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Ha V, Mirrahimi A, Santaren ID, et al. Total fructose intake and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(4):328-39.
184. Tasevska N, Park Y, Jiao L, Hollenbeck A, Subar AF, Potischman N. Sugars and risk of mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1077-88.
185. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1455-61.
186. Beulens JW, de Bruijne LM, Stolk RP, Peeters PH, Bots ML, Grobbee DE, et al. High dietary glycemic load and glycemic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):14-21.

187. Sieri S, Krogh V, Berrino F, Evangelista A, Agnoli C, Brighenti F, et al. Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort: the EPICOR study. *Arch Intern Med*. 2010;170(7):640-7.
188. Burger KN, Beulens JW, Boer JM, Spijkerman AM, van der A DL. Dietary glycemic load and glycemic index and risk of coronary heart disease and stroke in Dutch men and women: the EPIC-MORGEN study. *PLoS One*. 2011;6(10):e25955.
189. Burger KN, Beulens JW, van der Schouw YT, Sluijs I, Spijkerman AM, Sluik D, et al. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. 2012;
190. Tsilas CS, de Souza RJ, Mejia SB, Mirrahimi A, Cozma AI, Jayalath VH, et al. Relation of total sugars, fructose and sucrose with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Cmaj*. 2017;189(20):E711-20.
191. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2392-404.
192. Tang G, Wang D, Long J, Yang F, Si L. Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol*. 2015;115(5):625-9.
193. Qin LQ, Xu JY, Han SF, Zhang ZL, Zhao YY, Sze-to IM. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(1):90-100.
194. Smith JD, Hou T, Ludwig DS, Rimm EB, Willett W, Hu FB, et al. Changes in intake of protein foods, carbohydrate amount and quality, and long-term weight change: results from 3 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1216-24.
195. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care*. déc 2008;31(12):2281-3.
196. Larger É. Charge glycémique: la mémoire du passé des diabétiques. *Médecine Mal Métaboliques*. 2018;12(8):683-8.
197. Jenkins DJA, Kendall CWC, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 17 déc 2008;300(23):2742-53.
198. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. août 2003;26(8):2261-7.
199. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr*. 2004;92(3):367-81.
200. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(1):1-10.
201. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505-16.
202. Wang Q, Xia W, Zhao Z, Zhang H. Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(5):362-9.

203. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, Sievenpiper JL, Beyene J, Hanley AJ, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(5):e000752.
204. INEAS. Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire / INEAS [Internet]. Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé. Tunis; 2020 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <http://portail.ineas.tn/Default/doc/SYRACUSE/1138/statines-mesures-hygiéno-diéte-tiques-et-prevention-cardiovasculaire-ineas>
205. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation.* 15 avr 2003;107(14):1852-7.
206. Sala-Vila A, Díaz-López A, Valls-Pedret C, Cofán M, García-Layana A, Lamuela-Raventós RM, et al. Dietary Marine ω -3 Fatty Acids and Incident Sight-Threatening Retinopathy in Middle-Aged and Older Individuals With Type 2 Diabetes: Prospective Investigation From the PREDIMED Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1 oct 2016;134(10):1142-9.
207. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363(21):2015-26.
208. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 26 juill 2012;367(4):309-18.
209. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 12 sept 2012;308(10):1024-33.
210. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 18 mars 2014;160(6):398-406.
211. Les régimes. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 mars 2013;7(2):97.
212. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* juill 2002;62(1):220-8.
213. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* sept 2008;88(3):660-6.
214. Viguiouk E, Stewart SE, Jayalath VH, Ng AP, Mirrahimi A, de Souza RJ, et al. Effect of Replacing Animal Protein with Plant Protein on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 1 déc 2015;7(12):9804-24.
215. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet.* nov 2015;115(11):1861-70.
216. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* janv 1999;69(1):30-42.
217. Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley β -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction. *Eur J Clin Nutr.* nov 2016;70(11):1239-45.

218. Vuksan V, Jenkins AL, Jenkins DJA, Rogovik AL, Sievenpiper JL, Jovanovski E. Using cereal to increase dietary fiber intake to the recommended level and the effect of fiber on bowel function in healthy persons consuming North American diets. *Am J Clin Nutr.* nov 2008;88(5):1256-62.
219. Schoenaker D a. JM, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* août 2012;55(8):2132-41.
220. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* juin 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
221. deKoning L, Anand SS. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608. *Vasc Med Lond Engl.* mai 2004;9(2):145-6.
222. Carter P, Achana F, Troughton J, Gray LJ, Khunti K, Davies MJ. A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* juin 2014;27(3):280-97.
223. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2010;89(2):97-102.
224. Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of Mediterranean Diet in Diabetes Control and Cardiovascular Risk Modification: A Systematic Review. *Front Public Health [Internet].* 2015 [cité 7 nov 2018];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2015.00069/full>
225. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care.* juill 2014;37(7):1824-30.
226. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-90.
227. Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fitó M, et al. Mediterranean diet, retinopathy, nephropathy, and microvascular diabetes complications: a post hoc analysis of a randomized trial. *Diabetes Care.* 2015;38(11):2134-41.
228. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA, Turner-McGrievy G, Gloede L, Green A, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr.* mai 2009;89(5):1588S-1596S.
229. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Soffi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 22 nov 2017;57(17):3640-9.
230. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet.* déc 2016;116(12):1970-80.
231. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 17 avr 1997;336(16):1117-24.
232. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* janv 2001;344(1):3-10.

233. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Og-gioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* janv 2015;113(1):1-15.
234. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care.* janv 2011;34(1):55-7.
235. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, Willett WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr.* juin 2011;141(6):1083-8.
236. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 18 mai 2004;140(10):778-85.
237. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 17 juill 2008;359(3):229-41.
238. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 5 janv 2005;293(1):43-53.
239. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 3 sept 2014;312(9):923-33.
240. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 29 juill 2014;349:g4490.
241. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr.* juin 1999;18(3):242-7.
242. Pereira K, Phillips B, Johnson C, Vorderstrasse A. Internet delivered diabetes self-management education: a review. *Diabetes Technol Ther.* janv 2015;17(1):55-63.
243. Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc.* avr 2004;104(4):560-6.
244. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJH, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care.* janv 2003;26(1):9-15.
245. Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* nov 1997;20(11):1651-4.
246. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc.* août 1998;98(8):897-905.
247. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* oct 2003;78(4):858S-864S.
248. Morio B, Guy-Grand B. Édulcorants et réduction du sucre. Synthèse du workshop de la SFN en partenariat avec l'International Sweeteners Association (ISA) donné en trois webséries du 02/02 au 23/02/2021. *Cah Nutr Diététique.* 2021;56(3):188-93.
249. Fitch C, Keim KS. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012; 112 (5): 739–58. *Physiol Behav.* 2016;164:524-8.

250. Gougeon R, Spidel M, Lee K, Field CJ. Canadian diabetes association national nutrition committee technical review: non-nutritive intense sweeteners in diabetes management. *Can J Diabetes*. 2004;28(4):385-99.
251. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7):S47-53.
252. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51(1):37-41.
253. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique : Les infections génitales hautes Pelvic inflammatory diseases. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
254. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures—2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(2):175-247.
255. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. oct 2017;39:46-58.
256. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician* *Med Fam Can*. févr 2020;66(2):117-25.
257. Cryer PE, Arbeláez AM. Hypoglycemia. In: *Williams Textbook of Endocrinology* [Internet]. e7 éd. Wiley Online Library; 2017. p. 1525-51. Disponible sur : <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323555968000383?scroll-To=%23hl0001048>
258. S. Halimi. Hypoglycémies chez les patients diabétiques. *Endocrinol-Nutr* [Internet]. 2015 ; Disponible sur : [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1941\(15\)67777-0](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1941(15)67777-0)
259. Blomster JL, Zoungas S, Chalmers J, Li Q, Chow CK, Woodward M, et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1353-9.
260. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(5):366-75.
261. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB, Ferrara A, Liu J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med*. juill 2001;111(1):1-9.
262. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
263. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. mai 2011;34(5):1228-37.
264. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. nov 2016;39(11):2065-79.
265. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. nov 2006;29(11):2518-27.

266. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, Birch LL, Jakicic JM, Sallis Jr JF, et al. Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes Care*. 2001;24(1):117-23.
267. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(17):1790-9.
268. Umpierre D, Ribeiro PAB, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. 2013;56:242-51.
269. Liubaoerjijin Y, Terada T, Fletcher K, Boulé NG. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Acta Diabetol*. 2016;53:769-81.
270. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Bazuro A, Pugliese L, et al. Effect of high- versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PLoS One*. 2012;7(11):e49297.
271. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 24 sept 2012;172(17):1285-95.
272. Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, Lemaster JW, Brown SA. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. nov 2006;74(2):111-20.
273. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216-23.
274. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. août 2014;48(16):1227-34.
275. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. nov 2015;16(11):942-61.
276. Curry M, Mehta SP, Chaffin JC, Duran E, Washington B, Bose S. The Effect of Low-Volume, High-Intensity Interval Training on Blood Glucose Markers, Anthropometric Measurements, and Cardiorespiratory Fitness in Patients with Type 2 Diabetes. *Crit Rev Phys Rehabil Med [Internet]*. 2015 [cité 6 juin 2023] ;27(1). Disponible sur : <https://www.dl.begell-house.com/journals/757fcb0219d89390,13a5c68b-7ce0a2a8,6b3d06153e72199f.html>
277. Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. janv 2015;28(1):39-44.
278. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. févr 2009 ;83(2) :157-75.
279. Ryan AS, Hurlbut DE, Lott ME, Ivey FM, Fleg J, Hurley BF, et al. Insulin action after resistive training in insulin resistant older men and women. *J Am Geriatr Soc*. mars 2001;49(3):247-53.
280. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA*. 28 déc 1994;272(24):1909-14.

281. Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, Kalender WA. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2006;17(1):133-42.
282. Ishiguro H, Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirose AS, Hirasawa R, et al. In Search of the Ideal Resistance Training Program to Improve Glycemic Control and its Indication for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Auckl NZ*. janv 2016;46(1):67-77.
283. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. déc 2002;25(12):2335-41.
284. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. oct 2002;25(10):1729-36.
285. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care*. oct 1990;13(10):1039-43.
286. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil*. août 2005;86(8):1527-33.
287. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med*. 8 nov 2010;170(20):1794-803.
288. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 24 nov 2010;304(20):2253-62.
289. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. sept 2014;57(9):1789-97.
290. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 18 sept 2007;147(6):357-69.
291. McGinley SK, Armstrong MJ, Boulé NG, Sigal RJ. Effects of exercise training using resistance bands on glycaemic control and strength in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Diabetol*. avr 2015;52(2):221-30.
292. Innes KE, Selfe TK. Yoga for Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Controlled Trials. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6979370.
293. Kumar V, Jagannathan A, Philip M, Thulasi A, Angadi P, Raghuram N. Role of yoga for patients with type II diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. avr 2016;25:104-12.
294. Cui J, Yan JH, Yan LM, Pan L, Le JJ, Guo YZ. Effects of yoga in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. mars 2017;8(2):201-9.
295. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arthritis as a potential barrier to physical activity among adults with diabetes--United States, 2005 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 9 mai 2008;57(18):486-9.

296. Lu M, Su Y, Zhang Y, Zhang Z, Wang W, He Z, et al. Effectiveness of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Z Rheumatol.* août 2015;74(6):543-52.
297. Waller B, Ogonowska-Slodownik A, Vitor M, Lambeck J, Daly D, Kujala UM, et al. Effect of therapeutic aquatic exercise on symptoms and function associated with lower limb osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. *Phys Ther.* oct 2014;94(10):1383-95.
298. Rees JL, Johnson ST, Boulé NG. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* oct 2017;54(10):895-904.
299. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 11 juill 2013;369(2):145-54.
300. Pi-Sunyer X. The Look AHEAD Trial: A Review and Discussion Of Its Outcomes. *Curr Nutr Rep.* déc 2014;3(4):387-91.
301. Franklin BA. Preventing exercise-related cardiovascular events: is a medical examination more urgent for physical activity or inactivity? *Circulation.* 11 mars 2014 ;129(10) :1081-4.
302. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NAM, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 1 mai 2007;115(17):2358-68.
303. Lemaster JW, Mueller MJ, Reiber GE, Mehr DR, Madsen RW, Conn VS. Effect of weight-bearing activity on foot ulcer incidence in people with diabetic peripheral neuropathy: feet first randomized controlled trial. *Phys Ther.* nov 2008;88(11):1385-98.
304. Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc.* juill 2003;35(7):1093-9.
305. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med Auckl NZ.* sept 2014;44(9):1289-304.
306. Carter MR, McGinn R, Barrera-Ramirez J, Sigal RJ, Kenny GP. Impairments in local heat loss in type 1 diabetes during exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc.* déc 2014;46(12):2224-33.
307. Kenny GP, Stapleton JM, Yardley JE, Boulay P, Sigal RJ. Older adults with type 2 diabetes store more heat during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* oct 2013;45(10):1906-14.
308. Stapleton JM, Poirier MP, Flouris AD, Boulay P, Sigal RJ, Malcolm J, et al. Aging impairs heat loss, but when does it matter? *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1 févr 2015;118(3):299-309.
309. Kenny GP, Sigal RJ, McGinn R. Body temperature regulation in diabetes. *Temp Austin Tex.* 2016;3(1):119-45.
310. Yardley JE, Stapleton JM, Carter MR, Sigal RJ, Kenny GP. Is whole-body thermoregulatory function impaired in type 1 diabetes mellitus? *Curr Diabetes Rev.* 1 mars 2013;9(2):126-36.
311. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 20 janv 2015;162(2):123-32.
312. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* nov 2012;55(11):2895-905.

313. Glenn KR, Slaughter JC, Fowke JH, Buchowski MS, Matthews CE, Signorello LB, et al. Physical activity, sedentary behavior and all-cause mortality among blacks and whites with diabetes. *Ann Epidemiol.* sept 2015;25(9):649-55.
314. Loprinzi PD, Sng E. The effects of objectively measured sedentary behavior on all-cause mortality in a national sample of adults with diabetes. *Prev Med.* mai 2016;86:55-7.
315. Cooper AJM, Brage S, Ekelund U, Wareham NJ, Griffin SJ, Simmons RK. Association between objectively assessed sedentary time and physical activity with metabolic risk factors among people with recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia.* janv 2014;57(1):73-82.
316. Cooper AR, Sebire S, Montgomery AA, Peters TJ, Sharp DJ, Jackson N, et al. Sedentary time, breaks in sedentary time and metabolic variables in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia.* mars 2012;55(3):589-99.
317. Falconer CL, Page AS, Andrews RC, Cooper AR. The Potential Impact of Displacing Sedentary Time in Adults with Type 2 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* oct 2015;47(10):2070-5.
318. Fritschi C, Park H, Richardson A, Park C, Collins EG, Mermelstein R, et al. Association Between Daily Time Spent in Sedentary Behavior and Duration of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs.* mars 2016;18(2):160-6.
319. Healy GN, Winkler EAH, Brakenridge CL, Reeves MM, Eakin EG. Accelerometer-derived sedentary and physical activity time in overweight/obese adults with type 2 diabetes: cross-sectional associations with cardiometabolic biomarkers. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119140.
320. Lamb MJE, Westgate K, Brage S, Ekelund U, Long GH, Griffin SJ, et al. Prospective associations between sedentary time, physical activity, fitness and cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* janv 2016;59(1):110-20.
321. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicky NE, Cohen ND, et al. Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care.* juin 2016;39(6):964-72.
322. Dunstan DW, Kingwell BA, Larsen R, Healy GN, Cerin E, Hamilton MT, et al. Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. *Diabetes Care.* mai 2012;35(5):976-83.
323. Duvivier BMFM, Schaper NC, Hesselink MKC, van Kan L, Stienen N, Winkens B, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia.* mars 2017;60(3):490-8.
324. Song D, Xu TZ, Sun QH. Effect of motivational interviewing on self-management in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Nurs Sci.* 2014 ;1(3) :291-7.
325. Haute Autorité de Santé. Prescription d'activité physique et sportive Diabète de type 2 [Internet]. 2018 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_aps_dt2_vf.pdf
326. Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, Thomas L, Huffman KM, Bales CW, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet Lond Engl.* 22 mars 2014;383(9922):1059-66.
327. Dasgupta K, Rosenberg E, Joseph L, Cooke AB, Trudeau L, Bacon SL, et al. Physician step prescription and monitoring to improve ARTERial health (SMARTER): A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Obes Metab.* mai 2017;19(5):695-704.

328. Sebai I, Oueslati I, Abdessalem H, Yazidi M, Chaker F, Grira W, et al. Liens entre les paramètres anthropométriques et l'hypertension artérielle chez les diabétiques tunisiens de type 2. *Nutr Clin Métabolisme*. 2019 ;33(2) :145-51.
329. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1777-83.
330. Yabe D, Iwasaki M, Kuwata H, Haraguchi T, Hamamoto Y, Kurose T, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: A randomized, open-label, 3-arm parallel comparative, exploratory study. *Diabetes Obes Metab*. mai 2017;19(5):739-43.
331. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. août 1992;56(2):320-8.
332. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. juin 1992;16(6):397-415.
333. Elmer PJ, Grimm R, Laing B, Grandits G, Svendsen K, Van Heel N, et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med*. juill 1995 ;24(4) :378-88.
334. Haute Autorité de Santé HAS, Fédération française de Nutrition. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux - Partie I : prise en charge médicale [Internet]. Saint-Denis La Plaine ; 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux-partie-i-prise-en-charge-medicale
335. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 27 oct 2011;365(17):1597-604.
336. Hollander P. Anti-diabetes and anti-obesity medications: effects on weight in people with diabetes. *Diabetes Spectr*. 2007;20(3):159.
337. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 1 janv 2022;45(Suppl 1):S113-24.
338. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc*. mai 2010 ;24(5) :1005-10.
339. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 16 févr 2017;376(7):641-51.
340. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. déc 2012;35(12):2613-7.
341. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, Rudnisky C, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. sept 2015;25(9):1604-9.
342. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, Clark L. 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) Adult Treatment Panel (ATP III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.

343. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(4):632-46.
344. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 18 nov 2010;363(21):2015-26.
345. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* juin 2016;39(6):861-77.
346. Konopko-Zubrzycka M, Baniukiewicz A, Wróblewski E, Kowalska I, Zarzycki W, Górska M, et al. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2009;94(5):1644-9.
347. Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Alvarez EE, Sendra-Gutiérrez JM, González-Enríquez J. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg.* juill 2008;18(7):841-6.
348. Dastis NS, François E, Deviere J, Hittélet A, Ilah Mehdi A, Barea M, et al. Intragastric balloon for weight loss: results in 100 individuals followed for at least 2.5 years. *Endoscopy.* juill 2009;41(7):575-80.
349. Popov VB, Ou A, Schulman AR, Thompson CC. The Impact of Intragastric Balloons on Obesity-Related Co-Morbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* mars 2017;112(3):429-39.
350. Houissa F, Trabelsi S, Hadj Brahim K, Mouelhi L, Bouzaidi S, Salem M, et al. [Efficiency of endoscopic treatment with intra gastric balloon in severe to morbid obesity]. *Tunis Med.* déc 2014;92(12):717-22.
351. Worswick J, Wayne SC, Bennett R, Fiander M, Mayhew A, Weir MC, et al. Improving quality of care for persons with diabetes: an overview of systematic reviews-what does the evidence tell us? *Syst Rev.* 2013 ;2(1) :1-14.
352. Mosnier-Pudar H. Éducation thérapeutique du patient* et diabète de type 2 : que nous apprend la littérature ? *Diabète• Lipides• Obésité• Risques Cardio-Métaboliques• Nutr.* 2007 ;1(3) :19.
353. Grimaldi A. Éducation thérapeutique. AKOS *Traité Médecine* [Internet]. 2013 ; Disponible sur : [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1634-6939\(13\)49706-5](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1634-6939(13)49706-5)
354. Norris SL, Engelgau MM, Venkat Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2001;24(3):561-87.
355. Deakin TA, McShane CE, Cade JE, Williams R. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2).
356. Arambepola C, Ricci-Cabello I, Manikavasagam P, Roberts N, French DP, Farmer A. The impact of automated brief messages promoting lifestyle changes delivered via mobile devices to people with type 2 diabetes: a systematic literature review and meta-analysis of controlled trials. *J Med Internet Res.* 2016;18(4):e86.
357. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med.* 2005;143(6):427-38.
358. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *Jama.* 2002;288(19):2469-75.

359. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Fischl AH, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Educ.* 2017;43(1):40-53.
360. Siminerio L, Ruppert KM, Gabbay RA. Who can provide diabetes self-management support in primary care? Findings from a randomized controlled trial. *Diabetes Educ.* 2013;39(5):705-13.
361. Wong CK, Wong WC, Wan YF, Chan AK, Chung KL, Chan FW, et al. Patient Empowerment Programme in primary care reduced all-cause mortality and cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based propensity-matched cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(2):128-35.
362. Dalal MR, Robinson SB, Sullivan SD. Real-world evaluation of the effects of counseling and education in diabetes management. *Diabetes Spectr.* 2014;27(4):235-43.
363. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality-of-life outcomes following diabetes self-management training. *Diabetes Educ.* 2008;34(5):815-23.
364. Long Term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes: Four Year Results of the Look AHEAD Trial. *Arch Intern Med.* 27 sept 2010;170(17):1566-75.
365. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, Von Worley A, Vazquez-Benitez G, Hanson A, et al. Are benefits from diabetes self-management education sustained? *Am J Manag Care.* 2013;19(2):104-12.
366. Fan L, Sidani S. Effectiveness of diabetes self-management education intervention elements: a meta-analysis. *Can J Diabetes.* 2009;33(1):18-26.
367. Canadian Diabetes Association. Building competency in diabetes education: the essentials. Canadian Diabetes Association; 2001.
368. American Association of Diabetes Educators. Standards for outcomes measurement of diabetes self-management education. *Diabetes Educ.* 2003;29(5):804, 808-10, 813-6.
369. Pownall HJ, Bray GA, Wagenknecht LE, Walkup MP, Heshka S, Hubbard VS, et al. Changes in body composition over 8 years in a randomized trial of a lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obes Silver Spring Md.* mars 2015;23(3):565-72.
370. Magwood GS, Zapka J, Jenkins C. A review of systematic reviews evaluating diabetes interventions: focus on quality of life and disparities. *Diabetes Educ.* 2008;34(2):242-65.
371. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 15 mai 2004;363(9421):1589-97.
372. Gambling T, Long AF. The realisation of patient-centred care during a 3-year proactive telephone counselling self-care intervention for diabetes. *Patient Educ Couns.* août 2010;80(2):219-26.
373. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2003;29(3):488-501.
374. Klein HA, Jackson SM, Street K, Whitacre JC, Klein G. Diabetes self-management education: miles to go. *Nurs Res Pract.* 2013;2013:581012.
375. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer A, Barnard ML, Peacock R, et al. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* juin 2014;37(6):1759-66.

376. Saffari M, Ghanizadeh G, Koenig HG. Health education via mobile text messaging for glycemic control in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. déc 2014;8(4):275-85.
377. Hou C, Carter B, Hewitt J, Francisa T, Mayor S. Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. *Diabetes Care*. nov 2016;39(11):2089-95.
378. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. juill 2002;25(7):1159-71.
379. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns*. janv 2004;52(1):97-105.
380. Ricci-Cabello I, Ruiz-Pérez I, Rojas-García A, Pastor G, Rodríguez-Barranco M, Gonçalves DC. Characteristics and effectiveness of diabetes self-management educational programs targeted to racial/ethnic minority groups: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMC Endocr Disord*. 19 juill 2014;14:60.
381. Attridge M, Creamer J, Ramsden M, Cannings-John R, Hawthorne K. Culturally appropriate health education for people in ethnic minority groups with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cité 7 juin 2023] ;(9). Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006424.pub3/full/fr>
382. Samuel-Hodge CD, Keyserling TC, Park S, Johnston LF, Gizlice Z, Bangdiwala SI. A randomized trial of a church-based diabetes self-management program for African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2009;35(3):439-54.
383. Cavanaugh K, Wallston KA, Gebretsadik T, Shintani A, Huizinga MM, Davis D, et al. Addressing literacy and numeracy to improve diabetes care: two randomized controlled trials. *Diabetes Care*. déc 2009;32(12):2149-55.
384. Osborn CY, Cavanaugh K, Wallston KA, White RO, Rothman RL. Diabetes numeracy: an overlooked factor in understanding racial disparities in glycemic control. *Diabetes Care*. sept 2009;32(9):1614-9.
385. Van Scoyoc EE, DeWalt DA. Interventions to improve diabetes outcomes for people with low literacy and numeracy: a systematic literature review. *Diabetes Spectr*. 2010;23(4):228-37.
386. Whitemore R. Culturally competent interventions for Hispanic adults with type 2 diabetes: a systematic review. *J Transcult Nurs*. 2007;18(2):157-66.
387. Armour TA, Norris SL, Jack L, Zhang X, Fisher L. The effectiveness of family interventions in people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. oct 2005;22(10):1295-305.
388. Hanauer DA, Wentzell K, Laffel N, Laffel LM. Computerized Automated Reminder Diabetes System (CARDS): e-mail and SMS cell phone text messaging reminders to support diabetes management. *Diabetes Technol Ther*. févr 2009;11(2):99-106.
389. Paré G, Moqadem K, Pineau G, St-Hilaire C. Clinical effects of home telemonitoring in the context of diabetes, asthma, heart failure and hypertension: a systematic review. *J Med Internet Res*. 16 juin 2010 ;12(2) : e21.
390. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. févr 2006 ;29(2) :352-5.

391. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. juill 2004;27(7):1761-73.
392. Calisti L, Tognetti S. Measure of glycosylated hemoglobin. *Acta Bio-Médica Atenei Parm*. 2005;76 Suppl 3:59-62.
393. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care*. 1 janv 2007;30(suppl_1):S4-41.
394. Driskell OJ, Holland D, Waldron JL, Ford C, Scargill JJ, Heald A, et al. Reduced testing frequency for glycated hemoglobin, HbA1c, is associated with deteriorating diabetes control. *Diabetes Care*. oct 2014;37(10):2731-7.
395. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. août 2006;29(8):1757-63.
396. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. févr 2011;34(2):262-7.
397. Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre-and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring: A study in insulin treated diabetic patients. *Pract Diabetes Int*. 2005;22(1):15-22.
398. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care*. juin 2003;26(6):1759-63.
399. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 30 1993;329(14):977-86.
400. Gale EA, Tattersall RB. Unrecognised nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetics. *Lancet Lond Engl*. 19 mai 1979;1(8125):1049-52.
401. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. sept 1996;13(9):794-9.
402. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 4 juin 1998;338(23):1657-62.
403. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. mars 2008;51(3):408-16.
404. Garber AJ. Treat-to-target trials uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab*. mars 2014;16(3):193-205.
405. Boutati EI, Raptis SA. Self-monitoring of blood glucose as part of the integral care of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. nov 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S205-210.
406. Allemann S, Houriet C, Diem P, Stettler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. déc 2009;25(12):2903-13.

407. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin.* avr 2006;22(4):671-81.
408. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev.* sept 2007;23(6):423-40.
409. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther.* déc 2009;11(12):775-84.
410. St John A, Davis WA, Price CP, Davis TME. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications.* 2010;24(2):129-41.
411. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, Munjas B, Suttorp MJ, Zhou A, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care.* juill 2008;14(7):468-75.
412. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Systematic review of use of blood glucose test strips for the management of diabetes mellitus. *CADTH Technol Overv.* 2010;1(2):e0101.
413. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 janv 2012;1:CD005060.
414. Davis M, Mellman M, Friedman S, Chang CJ, Shamoon H. Recovery of epinephrine response but not hypoglycemic symptom threshold after intensive therapy in type 1 diabetes. *Am J Med.* déc 1994;97(6):535-42.
415. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycemic control. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* avr 1996;19(2):71-82.
416. Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 19 août 2010;8:86.
417. Beléndez M, Hernández-Mijares A. Beliefs about insulin as a predictor of fear of hypoglycaemia. *Chronic Illn.* déc 2009;5(4):250-6.
418. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr.* 15 juill 2010;10:50.
419. Di Battista AM, Hart TA, Greco L, Gloizer J. Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. *Diabetes Educ.* 2009;35(3):465-75.
420. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Søvik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* janv 2010;27(1):72-8.
421. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* janv 2020;38(1):10-38.
422. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell ACH, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med.* 1993;10(3):231-7.
423. Yale JF, Paty B, Senior PA, Committee DCCPGE. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2018;42:S104-8.

424. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* nov 1997 ;14(11):919-28.
425. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 8 janv 2010;340:b5444.
426. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia.* nov 2009;52(11):2328-36.
427. Sarkar U, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Adler NE, Schillinger D. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med.* sept 2010;25(9):962-8.
428. Seligman HK, Davis TC, Schillinger D, Wolf MS. Food insecurity is associated with hypoglycemia and poor diabetes self-management in a low-income sample with diabetes. *J Health Care Poor Underserved.* nov 2010;21(4):1227-33.
429. Davis TME, Brown SGA, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2010;95(5):2240-7.
430. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2010;87(1):64-8.
431. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* janv 1997;20(1):22-5.
432. Group DR. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med.* 1991;90(4):450-9.
433. Daneman D, Frank M, Perlman K, Tamm J, Ehrlich R. Severe hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and predisposing factors. *J Pediatr.* nov 1989;115(5 Pt 1):681-5.
434. Berlin I, Sachon CI, Grimaldi A. Identification of factors associated with impaired hypoglycaemia awareness in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* juin 2005;31(3 Pt 1):246-51.
435. Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, Hallschmid M, Reiprich E, Kern W, et al. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med.* févr 2007;4(2):e69.
436. Porter PA, Byrne G, Stick S, Jones TW. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child.* août 1996;75(2):120-3.
437. Ovalle F, Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Craft S, Cryer PE. Brief twice-weekly episodes of hypoglycemia reduce detection of clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes.* sept 1998 ;47(9) :1472-9.
438. Lingenfelser T, Buettner U, Martin J, Tobis M, Renn W, Kaschel R, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care.* mars 1995;18(3):321-5.

439. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, et al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. juill 1999;22(7):1022-8.
440. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Straumann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med*. déc 2005;28(6):587-94.
441. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. août 2015;38(8):1592-609.
442. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. mars 2009;58(3):701-9.
443. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SGA, Jacobs IG, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. sept 2009;52(9):1808-15.
444. Zhang Z, Lovato J, Battapady H, Davatzikos C, Gerstein HC, Ismail-Beigi F, et al. Effect of hypoglycemia on brain structure in people with type 2 diabetes: epidemiological analysis of the ACCORD-MIND MRI trial. *Diabetes Care*. déc 2014;37(12):3279-85.
445. Koivikko ML, Karsikas M, Salmela PI, Tapanainen JS, Ruokonen A, Seppänen T, et al. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarisation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. mars 2008;51(3):426-35.
446. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. févr 2014;37(2):516-20.
447. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. janv 2009;32(1):187-92.
448. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med*. mars 1990;150(3):589-93.
449. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. août 1993;16(8):1131-6.
450. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA*. 28 déc 1984;252(24):3378-81.
451. Skyler J. Medical Management of Type 1 Diabetes. 3rd Edition. American Diabetes Association. Alexandria; 1998. 134-143 p.
452. Association CD. The role of dietary sugars in diabetes mellitus. *Beta Release*. 1991;15:117-23.
453. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):734-55.
454. Glucagon [monographie]. Eli Lilly Canada, Inc ; 2007.
455. GLUCAGEN® (glucagon) [monographie] [Internet]. Bagsvaerd : Novo Nordisk ; 2002 [cité 7 juin 2023]. Disponible sur : https://www.paladin-labs.com/our_products/Glucagen.PDF
456. Haute Autorité de Santé HAS. KARDEGIC (acetylsalicylate de DL-lysine) [Internet]. Saint-Denis La Plaine ; 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262649/fr/kardegic-acetylsalicylate-de-dl-lysine

457. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. janv 2001;24(1):131-53.
458. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stockigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. *Med J Aust*. 16 oct 1989;151(8):439, 441-2, 444.
459. Holman RC, Herron CA, Sinnock P. Epidemiologic characteristics of mortality from diabetes with acidosis or coma, United States, 1970-78. *Am J Public Health*. oct 1983;73(10):1169-73.
460. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. nov 2014;37(11):3124-31.
461. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med*. 1991;6(6):495-502.
462. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc*. nov 1992;40(11):1100-4.
463. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1 avr 2003;168(7):859-66.
464. Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. *Lancet Lond Engl*. 25 mars 1995;345(8952):767-72.
465. Cao X, Zhang X, Xian Y, Wu J, Bao M, Yang Y, et al. The diagnosis of diabetic acute complications using the glucose-ketone meter in outpatients at endocrinology department. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5701-5.
466. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig*. mars 2016;7(2):135-8.
467. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. sept 2015;38(9):1638-42.
468. Singh AK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and euglycemic ketoacidosis: Wisdom of hindsight. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(6):722-30.
469. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*. 9 juin 1973;2(5866):578-80.
470. May ME, Young C, King J. Resource utilization in treatment of diabetic ketoacidosis in adults. *Am J Med Sci*. nov 1993;306(5):287-94.
471. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner RE. Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. nov 1999;22(11):1790-5.
472. Corl DE, Yin TS, Mills ME, Spencer TL, Greenfield L, Beauchemin E, et al. Evaluation of point-of-care blood glucose measurements in patients with diabetic ketoacidosis or hyperglycemic hyperosmolar syndrome admitted to a critical care unit. *J Diabetes Sci Technol*. 1 sept 2013;7(5):1265-74.
473. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*. mai 1978;88(5):681-95.
474. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol*. oct 1999;21(4):721-7.

475. Carlotti A, Bohn D, Mallie JP, Halperin M. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Med.* 2001;27:921-4.
476. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA.* 20 oct 1989;262(15):2108-13.
477. Fein IA, Rachow EC, Sprung CL, Grodman R. Relation of colloid osmotic pressure to arterial hypoxemia and cerebral edema during crystalloid volume loading of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* mai 1982;96(5):570-5.
478. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* juin 1981;30(6):510-8.
479. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with « conventional » insulin therapy. *Arch Intern Med.* oct 1977;137(10):1377-80.
480. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care.* août 1995 ;18(8) :1187-90.
481. André Grimaldi. *Traité de diabétologie* [Internet]. Médecine Sciences Publications; 2005 [cité 2 nov 2023]. 961 pages. Disponible sur : <https://www.decitre.fr/livres/traite-de-diabetologie-9782257121400.html>
482. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* déc 1986;105(6):836-40.
483. Gamba G, Oseguera J, Castrejón M, Gómez-Pérez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* 1991;43(3):234-8.
484. Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J Clin Res Ed.* 20 oct 1984;289(6451):1035-8.
485. Soler NG, Bennett MA, Dixon K, Fitzgerald MG, Malins JM. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet Lond Engl.* 30 sept 1972;2(7779):665-7.
486. O'Malley G, Moran C, Draman MS, King T, Smith D, Thompson CJ, et al. Central pontine myelinolysis complicating treatment of the hyperglycaemic hyperosmolar state. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(4):440-3.
487. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes.* 1979;28(6):577-84.
488. Muller LM a. J, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2005;41(3):281-8.
489. Groenwold RHH, Hoes AW, Hak E. Impact of influenza vaccination on mortality risk among the elderly. *Eur Respir J.* juill 2009;34(1):56-62.
490. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 12 nov 2009;361(20):1935-44.
491. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care.* juill 2010;33(7):1491-3.
492. Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 9 mars 2010;182(4):349-55.

493. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia*. avr 2014;57(4):690-8.
494. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ*. 4 oct 2016;188(14):E342-51.
495. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1373-81.
496. Wang IK, Lin CL, Chang YC, Lin PC, Liang CC, Liu YL, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine*. 2013;31(4):718-24.
497. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. juill 2013;68(7):658-63.
498. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJM, Buskens E, Nichol KL, Rutten GEHM, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. août 2006;29(8):1771-6.
499. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. août 2008;31(8):1541-5.
500. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2006;42(8):1093-101.
501. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 3 août 2017;35(34):4444-9.
502. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, Yang KC, Hung SH, Yang MC, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)*. juin 2016 ;95(26) : e4064.
503. INEAS. RECOMMANDATIONS TUNISIENNES DE LA VACCINATION ANTI-SARS-COV2 CHEZ LES ADULTES ATTEINTS DE MALADIES AUTO-IMMUNES ET INFLAMMATOIRES : REPONSE RAPIDE [Internet]. Aout V01 2021. Tunis ; 2021 [cité 3 juill 2023]. 32 p. Disponible sur : https://www.ineas.tn/sites/default/files//versionfinale_aout.pdf
504. Heymann AD, Chodick G, Karpati T, Kamer L, Kremer E, Green MS, et al. Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel. *Infection*. 2008;36:226-30.
505. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 1 janv 2022;45(Suppl 1):S46-59.
506. Stork ADM, van Haeften TW, Veneman TF. Diabetes and driving: Desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research. *Diabetes Care*. août 2006;29(8):1942-9.
507. Kagan A, Hashemi G, Korner-Bitensky N. Diabetes fitness to drive: A systematic review of the evidence with a focus on older drivers. *Can J Diabetes*. 2010;34(3):233-42.
508. Stork ADM, van Haeften TW, Veneman TF. The decision not to drive during hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes according to hypoglycemia awareness. *Diabetes Care*. nov 2007;30(11):2822-6.

509. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care*. févr 2000;23(2):163-70.
510. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W. Driving decrements in type I diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes*. févr 1993;42(2):239-43.
511. Deshmukh H, Wilmot EG, Choudhary P, Narendran P, Shah N, Barnes D, et al. Impaired Awareness of Hypoglycemia and Severe Hypoglycemia in Drivers With Diabetes: Insights From the Association of British Clinical Diabetologists Nationwide Audit. *Diabetes Care*. nov 2021;44(11):e190-1.
512. Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L, Clarke W, Mazze R, Weinger K, et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. déc 2009;32(12):2177-80.
513. Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med*. 2006;50:335-51.
514. Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J, Weinger K, Aikens JE, Frier B, et al. Diabetes and driving mishaps: frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care*. août 2003;26(8):2329-34.
515. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet Med*. 2004;21(9):1014-9.
516. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. déc 2013 ;36(12):4160-2.
517. Laberge-Nadeau C, Dionne G, Ekoé JM, Hamet P, Desjardins D, Messier S, et al. Impact of diabetes on crash risks of truck-permit holders and commercial drivers. *Diabetes Care*. mai 2000 ;23(5) :612-7.
518. Antoine Sénéchal CM. Permis de conduire et aptitude médicale. *Presse Médicale*. 2015 ;4619(9) : e301-10.
519. ministère des Transports. Arrête du ministre de la Transport du 19 Août 2013, modifiant l'arrêté des ministres du transport et de la santé publique du 16 août 2002, fixant la liste des handicaps physiques et des maladies qui nécessitent un aménagement spécial des véhicules et/ou le port et l'utilisation par le conducteur d'appareils et de prothèses ainsi que les autres cas spéciaux d'handicaps physiques qui requièrent l'avis de la commission spécialisée indiquée à l'article 12 du décret n° 2000-142 du 24 janvier 2000. 2013. 2522 p.
520. Décret n°68-83 du 23 mars 1968 du secrétariat d'état à la jeunesse, aux sports et aux affaires sociales, fixant la nature des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale. *JORT n°13* du 29 mars 1968. Imprimerie Officielle de la République Tunisienne. Tunis ; 1968.
521. Sante Publique, éditeur. Decret n° 92-728 du 20 Avril 1992, déterminant les catégories et la nature des équipement des moyens de transport sanitaire ainsi que les catégories, les qualifications et les missions des personnels habilités à l'effectuer. 1992. 0509 p.
522. Loi n° 97-37 du 02 juin 1997 : Loi n° 97-37 du 2 juin 1997, relative au transport par route des matières dangereuses [Internet]. Imprimerie Officielle de la République Tunisienne. Tunis ; 1997 [cité 4 juill 2023]. Disponible sur : <http://www.citet.nat.tn/Portail/doc/SYRACUSE/41276/loi-n-97-37-du-02-juin-1997-loi-n-97-37-du-2-juin-1997-relative-au-transport-par-route-des-matieres->

523. Transport, éditeur. Decret n° 2000-145 du 24 Janvier 2000, fixant les durees de conduite et de repos des conducteurs de certaines categories de vehicules. 2000. 0167 p.
524. Florence Galtier, Jacques Bringer. Effets de la perte de poids sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des diabétiques de type 2. Bull Académie Natl Médecine. juin 2015;6557(6):771.
525. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 30 janv 2003;348(5):383-93.
526. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 7 févr 2008;358(6):580-91.
527. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabetes Care. oct 2000;23(10):1499-504.
528. Franco M, Bilal U, Orduñez P, Benet M, Morejón A, Caballero B, et al. Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality cuba 1980-2010: repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends. BMJ. 9 avr 2013;346:f1515.
529. Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, Wing RR, Walkup MP, Fabricatore AN, et al. One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. Obes Silver Spring Md. avr 2012;20(4):783-93.
530. Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, Blackburn GL, Brancati FL, Bray GA, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. Diabetes Care. juin 2014;37(6):1544-53.
531. Phelan S, Kanaya AM, Subak LL, Hogan PE, Espeland MA, Wing RR, et al. Weight loss prevents urinary incontinence in women with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. J Urol. mars 2012;187(3):939-44.
532. Breyer BN, Phelan S, Hogan PE, Rosen RC, Kitabchi AE, Wing RR, et al. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. J Urol. juill 2014;192(1):144-9.
533. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K, et al. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. Arch Intern Med. 26 janv 2009;169(2):163-71.
534. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 12 août 2000;321(7258):412-9.
535. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. juin 1998;351(9118):1755-62.
536. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KMV. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. Arch Intern Med. 23 juin 2003;163(12):1440-7.
537. de Meirelles LR, Matsuura C, Resende A de C, Salgado AA, Pereira NR, Coscarelli PG, et al. Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients. Eur J Prev Cardiol. oct 2014;21(10):1225-32.

538. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* mai 1995;28(2):103-17.
539. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 1998;352(9131):854-65.
540. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycaemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* août 2014 ;37(8) :2359-65.
541. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 12 avr 2006;295(14):1681-7.
542. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA.* 12 avr 2006 ;295(14) :1707-8.
543. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 13 avr 2000;404(6779):787-90.
544. Ceriello A, Ihnat MA. « Glycaemic variability »: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* août 2010;27(8):862-7.
545. Look AHEAD Research Group, Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2016;4(11):913-21.
546. Baum A, Scarpa J, Bruzelius E, Tamler R, Basu S, Faghmous J. Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oct 2017;5(10):808-15.
547. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 21 juin 2018;378(25):e34.
548. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care.* juin 1997;20(6):935-42.
549. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 30 juill 2019;74(4):498-507.
550. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 14 juin 2003;361(9374):2005-16.
551. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 août 2004;364(9435):685-96.

552. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
553. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 16 avr 2015;372(16):1500-9.
554. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. déc 2017;5(12):941-50.
555. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2012;97(9):2969-89.
556. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 15 août 2007;298(7):786-98.
557. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 déc 2020;324(22):2268-80.
558. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 26 nov 2005;366(9500):1849-61.
559. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 20 janv 2000;342(3):145-53.
560. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet Lond Engl*. 22 janv 2000;355(9200):253-9.
561. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 10 avr 2008;358(15):1547-59.
562. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. mai 2014;174(5):773-85.
563. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 30 mai 2009;373(9678):1849-60.
564. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2011;27 Suppl A:S1-59.
565. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 21 juin 2016;164(12):804-13.

566. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 6 nov 2009;339:b4531.
567. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PloS One*. 2014;9(10):e90286.
568. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl*. 16 nov 1996;348(9038):1329-39.
569. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 9 sept 2003;108(10):1263-77.
570. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol*. 15 janv 1997;79(2):134-9.
571. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 12 avr 2007;356(15):1503-16.
572. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 11 juin 2009;360(24):2503-15.
573. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med*. juill 2015;26(6):407-13.
574. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J*. avr 2004 ;25(7) :543-50.
575. Bacci S, Vilella M, Vilella A, Langialonga T, Grilli M, Rauseo A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol*. nov 2002;147(5):649-54.
576. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia*. juin 1995;38(6):726-31.
577. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care*. nov 2002;25(11):2032-6.
578. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J*. févr 2005;149(2):e1-6.
579. Schinkel AFL, Bax JJ, Elhendy A, van Domburg RT, Valkema R, Vourvouri E, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests. *Am J Med*. 1 juill 2004;117(1):1-9.
580. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.

581. Harris SB, Ekoé JM, Zdanowicz Y, Webster-Bo-gaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract.* oct 2005;70(1):90-7.
582. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1 janv 2020;41(1):111-88.
583. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
584. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* févr 2015;313(6):603-15.
585. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* avr 2016;34(4):613-22.
586. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(5):922-44.
587. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* déc 2014;32(12):2296-304.
588. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 3 avr 2010;375(9721):1173-81.
589. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: The Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol.* juin 2014;43(3):713-20.
590. Ovbiagele B, Markovic D, Fonarow GC. Recent US Patterns and Predictors of Prevalent Diabetes among Acute Myocardial Infarction Patients. *Cardiol Res Pract.* 7 avr 2011;2011:145615.
591. Aguilar D, Solomon SD, Køber L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJV, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation.* 21 sept 2004;110(12):1572-8.
592. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* mars 2010;6(2):102-10.
593. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 14 juin 2005;111(23):3078-86.
594. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* avr 2005;26(7):650-61.

595. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* juill 1995;26(1):57-65.
596. Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction.* *Eur Heart J.* sept 1996;17(9):1337-44.
597. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 24 mai 1997;314(7093):1512-5.
598. Malmberg KA, Efendic S, Rydén LE. Feasibility of insulin-glucose infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. A report from the multicenter trial: DIGAMI. *Diabetes Care.* sept 1994;17(9):1007-14.
599. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care.* avr 2006;29(4):765-70.
600. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J.* juill 2005;26(13):1255-61.
601. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med.* 9 juill 2007;167(13):1353-9.
602. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* nov 2005;22(11):1542-50.
603. Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timmis AD, Batin PD, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health.* janv 2017;71(1):25-32.
604. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Rydén L, Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* févr 2007;14(1):28-36.
605. Shimabukuro M, Higa N, Oshiro Y, Asahi T, Takasu N. Diagnostic utility of brain-natriuretic peptide for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* mai 2007;9(3):323-9.
606. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 17 oct 2006;48(8):1548-51.
607. Abid L, Charfeddine S, Kammoun I, Ben Halima M, Ben Slima H, Drissa M, et al. Epidemiology of heart failure and long-term follow-up outcomes in a north-African population: Results from the National Tunisian Registry of Heart Failure (NATURE-HF). *PLoS One.* 2021;16(5):e0251658.
608. Fantoni C, Regoli F, Ghanem A, Raffa S, Klersy C, Sorgente A, et al. Long-term outcome in diabetic heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(3):298-307.

609. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. nov 2003;146(5):848-53.
610. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. janv 2016;9(1).
611. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. déc 2015;17(12):1294-301.
612. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. déc 2010;53(12):2546-53.
613. Feuvray D, Darmellah A. Diabetes-related metabolic perturbations in cardiac myocyte. *Diabetes Metab*. févr 2008;34 Suppl 1:S3-9.
614. Belardinelli R, Cianci G, Gigli M, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. juin 2008;51(6):611-5.
615. Bell DSH, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. févr 2006;22(2):287-96.
616. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
617. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 14 janv 2021;384(2):117-28.
618. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1425-35.
619. Abid L, Zakhama L, Trabelsi R, Abdesslem S, Alouane L, Bezdah L, et al. Guide de Pratique Clinique. Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte en Tunisie. *Tunis Médicale*. 2021 ;99(08-09) :767.
620. EMA. European Medicines Agency. [cité 17 juill 2023]. European Medicines Agency. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en>
621. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 13 nov 2007;50(20):1959-66.
622. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. nov 2022;102(5S):S1-127.
623. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S191-202.
624. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S5-9.

625. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 9 août 2016;316(6):602-10.
626. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 22 juin 2011;305(24):2532-9.
627. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, de Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. juill 2010;33(7):1536-43.
628. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. mars 2013;56(3):457-66.
629. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 1996;7(6):930-7.
630. Mathiesen ER, Rønn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juin 1995;12(6):482-7.
631. Lemley KV, Abdullah I, Myers BD, Meyer TW, Blouch K, Smith WE, et al. Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int*. sept 2000;58(3):1228-37.
632. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 2007;18(1):235-43.
633. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. févr 2014;63(2 Suppl 2):S39-62.
634. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. oct 1993;36(10):1071-8.
635. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L, Rossing P, Mallet C, Poirier O, et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int Suppl*. juill 1999;71:S101-105.
636. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 8 juin 2006;354(23):2473-83.
637. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. oct 2020;98(4S):S1-115.
638. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1989;4(10):859-63.
639. Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J*. févr 1999;40(1):40-5.
640. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care*. févr 1999;22(2):307-13.
641. Huttunen NP, Käär M, Puukka R, Akerblom HK. Exercise-induced proteinuria in children and adolescents with type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia*. nov 1981;21(5):495-7.

642. Ravid M, Savin H, Lang R, Jutrin I, Shoshana L, Lishner M. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch Intern Med.* juin 1992;152(6):1225-9.
643. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 mars 1999;130(6):461-70.
644. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* mai 2009;150(9):604-12.
645. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 22 mai 1993;341(8856):1306-9.
646. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* avr 2000;23 Suppl 2:B21-29.
647. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK-PDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 12 sept 1998;317(7160):703-13.
648. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 7 août 2010 ;376(9739):419-30.
649. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 26 juill 2011;343:d4169.
650. Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER, Zeng C, Lafata JE, Thomas A, et al. Severe Hypoglycemia Requiring Medical Intervention in a Large Cohort of Adults With Diabetes Receiving Care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005-2011. *Diabetes Care.* mars 2016;39(3):363-70.
651. Yun JS, Ko SH, Ko SH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, et al. Presence of macroalbuminuria predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care.* mai 2013;36(5):1283-9.
652. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* mai 2008;73(9):1062-8.
653. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* nov 2010;33(11):2310-3.
654. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 10 févr 2000;342(6):381-9.
655. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol.* août 2007;3(8):428-38.
656. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med.* 22 mai 1995;155(10):1073-80.

657. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* mars 2002;61(3):1086-97.
658. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* sept 2007;370(9590):829-40.
659. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhäger WH, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens.* mars 2001;19(3):511-9.
660. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* avr 2010;362(17):1575-85.
661. Strippoli GFM, Craig MC, Schena FP, Craig JC. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol JASN.* avr 2006;17(4 Suppl 2):S153-155.
662. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2 juill 2009;361(1):40-51.
663. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 20 sept 2001;345(12):851-60.
664. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 6 août 2002;106(6):672-8.
665. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 15 avr 1993;118(8):577-81.
666. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomised controlled trial of long-term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ.* 3 juill 1999;319(7201):24-5.
667. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 4 nov 2004;351(19):1952-61.
668. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 16 août 2008;372(9638):547-53.
669. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* déc 2012;367(23):2204-13.
670. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* nov 2013;369(20):1892-903.

671. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*. 8 févr 2022;145(6):437-47.
672. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3 déc 2020;383(23):2219-29.
673. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 10 févr 2022;43(6):474-84.
674. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA*. juill 2001;286(4):421-6.
675. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet Lond Engl*. 14 janv 2012;379(9811):165-80.
676. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. juin 2005;67(6):2089-100.
677. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 13 mars 2000;160(5):685-93.
678. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R, EPHEUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS). *Circulation*. 14 oct 2008;118(16):1643-50.
679. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 5 août 2004;351(6):543-51.
680. Miyamori I, Yasuhara S, Takeda Y, Koshida H, Ikeda M, Nagai K, et al. Effects of converting enzyme inhibition on split renal function in renovascular hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mai 1986;8(5):415-21.
681. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. sept 2001;345(12):861-9.
682. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 5 août 2004;351(6):585-92.
683. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 8 juin 2006;354(23):2443-51.
684. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
685. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 févr 2020;35(2):274-82.
686. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 oct 2020;35(10):1700-11.

687. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Ey-natten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* déc 2018;11(6):749-61.
688. Levin A, Mendelssohn D. Care and referral of adult patients with reduced kidney function: position paper from the Canadian Society of Nephrology. *Can Soc Nephrol.* 2006.
689. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):5-14.
690. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes.* avr 2018;42 Suppl 1:S201-9.
691. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. déc 1985;103(12):1796-806.
692. Ferris FL. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA.* 10 mars 1993;269(10):1290-1.
693. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology.* janv 1978;85(1):82-106.
694. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1996;94:505.
695. Buxton MJ, Sculpher MJ, Ferguson BA, Humphreys JE, Altman JFB, Spiegelhalter DJ, et al. Screening for treatable diabetic retinopathy: a comparison of different methods. *Diabet Med.* 1991;8(4):371-7.
696. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, et al. Excerpt from the Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* nov 2017;52 Suppl 1:S45-74.
697. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. févr 1989;107(2):244-9.
698. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology.* nov 1987;94(11):1389-400.
699. Lim SW, van Wijngaarden P, Harper CA, Al-Qureshi SH. Early worsening of diabetic retinopathy due to intensive glycaemic control. *Clin Experiment Ophthalmol.* mars 2019;47(2):265-73.
700. Whited JD. Accuracy and reliability of teleophthalmology for diagnosing diabetic retinopathy and macular edema: a review of the literature. *Diabetes Technol Ther.* févr 2006;8(1):102-11.
701. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, et al. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology.* mai 2015;122(5):949-56.
702. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* janv 2014;37 Suppl 1:S14-80.
703. Food US, Administration D. FDA permits marketing of artificial intelligence-based devices to detect certain diabetes-related eye problems. News Release April. 2018.

704. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, Rubio RG, Ehrlich JS. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. sept 2014;121(9):1783-9.
705. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 22 août 2007;298(8):902-16.
706. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. déc 2008;126(12):1707-15.
707. Maguire A, Chan A, Cusumano J, Hing S, Craig M, Silink M, et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care*. mars 2005;28(3):509-13.
708. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. nov 2004;53(11):2883-92.
709. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 17 nov 2007;370(9600):1687-97.
710. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. déc 2014;121(12):2443-51.
711. Pranata R, Vania R, Victor AA. Statin reduces the incidence of diabetic retinopathy and its need for intervention: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol*. mai 2021;31(3):1216-24.
712. Kang EYC, Chen TH, Garg SJ, Sun CC, Kang JH, Wu WC, et al. Association of Statin Therapy With Prevention of Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 1 avr 2019;137(4):363-71.
713. Liu J, Wu YP, Qi JJ, Yue ZP, Hu CD. Effect of Statin Therapy on Diabetes Retinopathy in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2021;27:10760296211040108.
714. Kim NH, Choi J, Kim YH, Lee H, Kim SG. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Metab*. mai 2023;49(3):101428.
715. Bergman AJ, Murphy G, Burke J, Zhao JJ, Valesky R, Liu L, et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol*. sept 2004;44(9):1054-62.
716. Kalogeropoulos D, Kalogeropoulos C, Stefanidou M, Neofytou M. The role of tele-ophthalmology in diabetic retinopathy screening. *J Optom*. 2020;13(4):262-8.
717. Chew EY, Ferris FL, Csaky KG, Murphy RP, Agrón E, Thompson DJS, et al. The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology*. sept 2003;110(9):1683-9.
718. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. juill 1990;108(7):958-64.

719. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology*. oct 1988;95(10):1307-20.
720. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. oct 2013;36(10):3208-15.
721. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528.
722. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. août 2001;24(8):1448-53.
723. Kanji JN, Anglin RES, Hunt DL, Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 21 avr 2010;303(15):1526-32.
724. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. févr 2001;24(2):250-6.
725. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care*. oct 1992;15(10):1386-9.
726. Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mai 2003;20(5):368-74.
727. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. juill 2010;33(7):1549-54.
728. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. janv 2017;40(1):136-54.
729. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. sept 1999;22(9):1479-86.
730. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. déc 2019;7(12):938-48.
731. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol*. 2021;12:671257.
732. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaa-la E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 13 juill 1995;333(2):89-94.
733. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2 déc 1998;280(21):1831-6.
734. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*. avr 2005 ;6(4):253-60.

735. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 14 déc 2004;63(11):2104-10.
736. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. août 2004;110(3):628-38.
737. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes - a randomized placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. nov 2002;106(5):248-52.
738. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM Mon J Assoc Physicians*. janv 2004;97(1):33-8.
739. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther*. févr 2011;33(2):159-66.
740. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. janv 2011;28(1):109-16.
741. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ*. 8 mai 2017;189(18):E659-66.
742. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig*. 7 avr 2011;2(2):132-9.
743. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. avr 1987;37(4):589-96.
744. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 7 mai 1992;326(19):1250-6.
745. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. juill 2005;116(1-2):109-18.
746. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med*. févr 2006;9(1):29-40.
747. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med Malden Mass*. 2005;6(5):346-56.
748. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 24 oct 2006;67(8):1411-20.
749. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. août 2004;110(3):697-706.
750. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22(4):241-5.

751. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. avr 2011;34(4):818-22.
752. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. déc 2004;27(12):2942-7.
753. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. juill 2010;33(7):1578-84.
754. Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B, Martin C, White NH, Herman WH, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. janv 2017;40(1):94-100.
755. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. juill 2008;31(7):1360-6.
756. American Diabetes Association. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):S51-135.
757. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA*. 2 avr 1997;277(13):1046-51.
758. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 7 févr 2008;358(6):615-24.
759. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittleman MA, Rimm EB. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care*. août 2002;25(8):1458-63.
760. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 15 avr 2009;301(15):1565-72.
761. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. oct 2011;27(7):639-53.
762. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev*. janv 2016;32 Suppl 1:7-15.
763. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. janv 1998;15(1):80-4.
764. Miller JD, Carter E, Shih J, Giovinco NA, Boulton AJM, Mills JL, et al. How to do a 3-minute diabetic foot exam. *J Fam Pract*. nov 2014;63(11):646-56.
765. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg*. janv 2011;53(1):220-226.e1-5.

766. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess Winch Engl.* juill 2015;19(57):1-210.
767. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* janv 2016;32 Suppl 1:16-24.
768. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of diabetic feet: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 Suppl 1:S181-187.
769. Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2002 ;31(3) :633-58.
770. INEAS, l'Association Tunisienne des Plaies et, Association Tunisienne de Plaies et Cicatrisation (ATPC). Prise en Charge du Pied diabétique [Internet]. 2021 [cité 17 juill 2023]. Disponible sur : https://www.ineas.tn/sites/default/files/guide_pied_diabetique_v1_octobre_2021.pdf
771. Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. *Diabetes Care.* mai 1999;22(5):692-5.
772. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care.* sept 1999;22(9):1428-31.
773. Aydin K, Isildak M, Karakaya J, Gürlek A. Change in amputation predictors in diabetic foot disease: effect of multidisciplinary approach. *Endocrine.* août 2010;38(1):87-92.
774. Martínez-Gómez DA, Moreno-Carrillo MA, Campillo-Soto A, Carrillo-García A, Aguayo-Albasini JL. Reduction in diabetic amputations over 15 years in a defined Spain population. Benefits of a critical pathway approach and multidisciplinary team work. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* sept 2014;27(3):170-9.
775. De Corrado G, Repetti E, Latina A. A multidisciplinary foot care team approach can lower the incidence of diabetic foot ulcers and amputation: Results of the Asti study at 12 years. *G It Diabetol Metab.* 2013; 33:90-7.
776. Ramanathan R, Mulhall J, Rao S, Leung R, Martinez Salamanca JI, Mandhani A, et al. Predictive correlation between the International Index of Erectile Function (IIEF) and Sexual Health Inventory for Men (SHIM): implications for calculating a derived SHIM for clinical use. *J Sex Med.* 2007;4(5):1336-44.
777. Pallangyo P, Nicholas P, Kisenge P, Mayala H, Swai N, Janabi M. A community-based study on prevalence and correlates of erectile dysfunction among Kinondoni District Residents, Dar Es Salaam, Tanzania. *Reprod Health.* 2016;13:1-6.
778. Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2012;7(9):e43673.
779. Balhara YPS, Sarkar S, Gupta R. Phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(4):451-61.
780. Walsh TJ, Hotaling JM, Smith A, Saigal C, Wessells H. Men with diabetes may require more aggressive treatment for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2014 ;26(3) :112-5.

781. Santi D, Granata ARM, Guidi A, Pignatti E, Trenti T, Roli L, et al. Six months of daily treatment with vardenafil improves parameters of endothelial inflammation and of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: a randomized, double-blind, prospective trial. *Eur J Endocrinol.* avr 2016;174(4):513-22.
782. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia.* 2004;47:1914-23.
783. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med.* 2008;25(2):138-46.
784. Angelis K, Konstantinos G, Anastasios A, Dionisios S, Petros P. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(2):155-60.
785. Canguven O, Bailen J, Fredriksson W, Bock D, Burnett AL. Combination of vacuum erection device and PDE5 inhibitors as salvage therapy in PDE5 inhibitor nonresponders with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(9):2561-7.
786. Pajovic B, Dimitrovski A, Fatic N, Malidzan M, Vukovic M. Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. *Aging Male.* 2017;20(1):49-53.
787. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000;86(2):62-8.
788. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, Chen KC, Wang CY, Hsieh JT, et al. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men. *J Sex Med.* févr 2015;12(2):389-97.
789. Hackett G, Kirby M, Sinclair AJ. Testosterone deficiency, cardiac health, and older men. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:143763.
790. Liu RT, Chung MS, Wang PW, Chen CD, Lee JJ, Lee WC, et al. The prevalence and predictors of androgen deficiency in Taiwanese men with type 2 diabetes. *Urology.* juill 2013;82(1):124-9.
791. Rabijewski M, Papierska L, Piątkiewicz P. Late-onset hypogonadism among old and middle-aged males with prediabetes in Polish population. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* mars 2015;18(1):16-21.
792. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Cheung AS, Gianatti EJ, Zajac JD, Grossmann M. Obesity and age as dominant correlates of low testosterone in men irrespective of diabetes status. *Andrology.* nov 2013;1(6):906-12.
793. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2013 ;78(3):330-7.
794. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 8 déc 2015;187(18):1369-77.
795. T. Besombes AG A Goujon, F Desgrandchamps, P Meria. Dysfonction érectile. *Urologie [Internet].* 2022 ; Disponible sur : [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762-0953\(22\)42427-7](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762-0953(22)42427-7)

796. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2017;14(1):32-42.
797. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Sri-shord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. oct 2019;71(4):793-801.
798. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. mars 2017;40(3):419-30.
799. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. mai 2015;62(5):1148-55.
800. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. févr 2018;41(2):372-82.
801. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. févr 2018;14(2):99-114.
802. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. mars 2008;51(3):444-50.
803. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. juin 2005;41(6):1313-21.
804. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md*. déc 1999;30(6):1356-62.
805. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Sri-shord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2009;7(11):1224-9, 1229.e1-2.
806. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. juin 2016;64(6):1388-402.
807. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. mai 2022;28(5):528-62.
808. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2009;7(10):1104-12.
809. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. nov 2017;66(5):1486-501.
810. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. sept 2016;65(3):570-8.
811. Boursier J, Anty R, Carette C, Cariou B, Castera L, Caussy C, et al. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. *Diabetes Metab*. sept 2021 ;47(5) :101272.

812. JORT. Loi n° 96-62 du 15 juillet 1996, portant modification de certaines dispositions du Code du Travail (1) : Article 153 -2 [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur : <https://travailjuripratique.tn/codetravail/index.php?Ligne=3&Code=99&Num=153-02&TYP=1&Bis=0&Type=01&NumP=11&deb=200&fin=220>



www.ineas.tn

30 rue Ibn Charaf- Le Belvédère 1002 Tunis- Tunisie

Tél: 70 161 675

E-mail: contact@ineas.tn

ISBN 978-9938-9634-5-8

