

## Rapport des experts de l'ALFEDIAM

# DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABÈTE SUCRÉ LES NOUVEAUX CRITÈRES

P. DROUIN, J.F. BLICKLE, B. CHARBONNEL, E. ESCHWEGE, P.J. GUILLAUSSEAU, P.F. PLOUIN, J.M. DANINOS,  
N. BALARAC, J.P. SAUVANET\*

**L**e comité international d'experts constitué dès 1995 à l'initiative de l'American Diabetes Association (ADA) a présenté une nouvelle classification et de nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré [1]. La première partie du rapport provisoire de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) traitant des mêmes sujets vient d'être publiée [2]. Ces nouveaux critères et cette classification seront sans nul doute adoptés par les autorités sanitaires de chaque pays. L'ALFEDIAM a donc jugé opportun de préciser sa position sur ces critères et leurs conséquences en pratique médicale courante.

### ■ RÉSUMÉ DES DONNÉES PROPOSÉES PAR L'ADA ET L'OMS

#### 1 – Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

#### 2 – Classification étiologique des diabètes sucrés

La classification étiologique des diabètes sucrés proposée par l'ADA et l'OMS figure en annexe 1. Cette classification actualise en fonction des données scientifiques récentes, celle du National Diabetes Data Group [3].


Les termes de diabète de type 1 et de type 2 (chiffres arabes) remplacent les termes DID et DNID :

##### Le diabète de type 1

Il correspond à la destruction de la cellule  $\beta$  aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types :

- **Le diabète de type 1 auto-immun** – au cours duquel la destruction des cellules  $\beta$  par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anticellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2  $\beta$ . Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. Ici, la destruction des cellules  $\beta$  peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes). D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans.

- **Le diabète de type 1 idiopathique** correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue ; cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable.

 : P. Drouin, Service de Diabétologie. Maladies Métaboliques-Nutrition, CHU de Nancy, Hôpital Jeanne D'Arc, BP 303, 54201 Toul Cedex, France.

\* Texte établi par le Comité d'Experts ci-dessus et validé par les membres des Conseils d'Administration et Scientifique de l'ALFEDIAM.

Tableau I : Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation

Concentration en glucose	g/L**	(mmol/L)**
<i>Diabète</i>		
– à jeun	≥ 1,26	(7,0)
ou		
– 2 h après charge en glucose ou les deux*	≥ 2,00	(11,1)
<i>Intolérance au glucose (I.T.G.)</i>		
– à jeun (si mesurée)	< 1,26	(7,0)
et		
– 2 h après charge en glucose	≥ 1,40	(7,8)
<i>Hyperglycémie modérée à jeun (H.M.J.)</i>		
– à jeun	≥ 1,10	(6,1)
et	< 1,26	(7,0)
– 2 h après charge en glucose (si mesurée)	< 1,40	(7,8)

\* La charge en glucose lors de l'HGPO sera de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant.

\*\* Ne sont mentionnées ici que les glycémies mesurées sur plasma de sang veineux.

Tableau modifié d'après réf. (2).

### Le diabète de type 2

Il correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulino-dépendant et associé :

- une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative,
- ou une diminution prédominante de l'insulino-sécrétion associée ou non à une insulino-résistance.

Il est par ailleurs rappelé :

- le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulino-résistance,
- la prédisposition familiale probablement d'origine génétique,
- le risque élevé de complications macro et micro-vasculaires,
- l'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et sa survenue plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et les sujets hypertendus ou dyslipidémiques.

Les diabètes de type MODY ont été à juste titre séparés du diabète de type 2 et individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires.

La catégorie des diabètes de la malnutrition est supprimée, la pancréatopathie fibrocalculeuse est classée parmi les diabètes pancréatiques.

*Le diabète gestationnel.* L'absence de consensus demeure. L'ADA persiste à recommander hyperglycémie provoquée par voie orale à 100 g de glucose selon O'Sullivan après dépistage à l'aide d'une charge de 50 g. L'OMS recommande une hyperglycémie provoquée par voie orale classique à 75 g de glucose avec prélèvements à jeun et à 2 h. Chez les patientes qui présentent des niveaux glycémiques de type diabète ou intolérance au glucose, on portera le diagnostic de diabète sucré gestationnel. Une hyperglycémie provoquée par voie orale de contrôle devra être pratiquée 6 semaines au moins après l'accouchement. Un dépistage sélectif du diabète gestationnel est recommandé plutôt qu'une recherche systématique.

### 3 – Critères diagnostiques de diabète sucré – Tableau I

Le diagnostic de diabète peut être établi de trois façons différentes, qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure :

- symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma) et glycémie quelle que soit l'heure ≥ 2,00 g/L (11,1 mmol/L),
- glycémie à jeun ≥ 1,26 g/L (7,00 mmol/L),

– glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale  $\geq 2,00$  g/L (11,1 mmol/L).

*Remarques :*

a) La modification la plus notable est l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun pour le diagnostic de diabète de 1,40 g/L à 1,26 g/L (7,8 à 7,0 mmol/L). Il est essentiel d'observer que cet « abaissement » représente en fait la fourchette haute d'une équivalence (en termes de risque de développer les complications de la maladie) au chiffre de référence de 200 mg/dL après HGPO.

b) Le document de l'ADA déconseille l'hyperglycémie provoquée par voie orale dans le cadre de la routine clinique, l'OMS est beaucoup plus nuancée sur ce point.

c) La catégorie (et la terminologie) « intolérance au glucose » (ITG) est maintenue mais, elle est répertoriée comme une étape dans l'histoire naturelle des anomalies de la glycorégulation.

d) Une nouvelle catégorie apparaît : l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ).

e) Les sujets présentant une ITG ou une HMJ sont considérés comme ayant une augmentation du risque de progression vers le diabète et la macro-angiopathie. Ces deux catégories sont regroupées dans la rubrique glycorégulation anormale.

f) Il est bien sûr rappelé que la constatation d'une hyperglycémie sévère dans des situations de stress aigu infectieux, traumatique, circulatoire ou autre ne permet pas de porter le diagnostic de diabète.

g) en cas de discordance des deux mesures préconisées pour le diagnostic positif de diabète, une surveillance est généralement conseillée avec contrôles glycémiques périodiques, *a fortiori* en présence de facteurs favorisant (histoire familiale de diabète, âge, obésité, maladies associées).

#### 4 – Les stades cliniques et les niveaux glycémiques

La nouvelle classification fondée sur l'étiologie ne préjuge pas des niveaux glycémiques ni des moyens thérapeutiques à utiliser. La *figure 1* schématise les stades cliniques en insistant sur les modifications possibles des niveaux glycémiques dans les deux sens selon l'évolution du processus causal.

Au cours du diabète, trois stades sont distingués dans l'évolution :

- ne nécessitant pas d'insuline,
- nécessitant de l'insuline
- insuline nécessaire pour la survie.

La séparation de la description des types de diabètes et de leurs stades évolutifs présente l'intérêt d'éviter d'assimiler diabète insulino-dépendant (de type 1) et diabète traité à l'insuline.

## ■ VALIDITÉ DES NOUVEAUX CRITÈRES CONSÉQUENCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

### 1 – Validité des nouveaux critères diagnostiques

Dans la nouvelle classification, le changement principal est l'abaissement du seuil de diagnostic pour la glycémie à jeun de 1,40 g/L à 1,26 g/L alors que le seuil de 2,00 g/L après charge en glucose est maintenu. En effet, le niveau 2,00 g/L après charge en glucose est admis et validé car :

– d'une part, il sépare clairement la bimodalité de la distribution des glycémies post hyperglycémie provoquée par voie orale ;

– d'autre part, au-delà de 2,00 g/L, la prévalence des complications microvasculaires augmente considérablement.

La glycémie à jeun  $\geq 1,40$  g/L utilisée dans les anciens critères n'était pas validée par des données épidémiologiques, elle n'était pas équivalente à la glycémie de 2,00 g/L post hyperglycémie provoquée en ce qui concerne le diagnostic du diabète et la prévalence des complications microvasculaires. Il fallait donc établir un seuil de glycémie à jeun équivalent au niveau de 2,00 g/L post hyperglycémie provoquée.

Le niveau de 1,26 g/L a été choisi car l'analyse des diverses enquêtes épidémiologiques en population a montré :

- pour des glycémies à jeun au-delà de 1,20 à 1,26 g/L, une même prévalence de diabète que pour des glycémies 2 h après 75 g de glucose *per os* de 2,00 g/L ou plus [1].

- pour des glycémies à jeun au-delà de 1,10 à 1,30 g/L, une élévation nette de la prévalence de la rétinopathie (Indiens Pima, Egyptiens, population américaine de l'étude NHANES III) [1].

- pour des seuils de glycémie à jeun au-delà de 1,22 à 1,25 g/L, les mêmes sensibilité et spécificité que les glycémies 2 h après 75 g de glucose *per os* et 2,00 g/L ou plus pour dépister une rétinopathie [4] [5].

- pour des glycémies à jeun de 1,26 g/L ou plus, un même risque coronaire mortel que pour des glycémies 2 h après 75 g de glucose *per os* de 2,00 g/L ou plus selon une analyse récente des données de l'étude prospective parisienne [6].

Le Comité d'Experts considère donc que les arguments scientifiques qui ont fait recommander l'abaissement du seuil diagnostique pour la glycémie à jeun à 1,26 g/L (soit un chiffre rond de 7,00 mmol/L), sont raisonnables et applicables à la population française.

### 2 – Conséquences épidémiologiques de la modification des critères : variation de la prévalence du diabète

L'analyse des enquêtes épidémiologiques française récentes en population (études « DESIR et TELECOM ») [7] montre que, en pratique :

Stades  Types	Normoglycémie	Hyperglycémie			
	régulation glycémique normale	ITG* et/ou HMJ	Diabète		
			ne nécessitant pas d'insuline	nécessitant de l'insuline	insuline nécessaire pour la survie
Type 1 • auto-immun • idiopathique	←—————→				
Type 2 • insulino-résistance prédominante • déficit d'insulinosecrétion prédominant	←—————→		—————→	-----→	-----→
Autres types spécifiques	←—————→		—————→	-----→	-----→
Diabète gestationnel	←—————→		—————→	-----→	-----→

\* ITG : intolérance au glucose  
HMJ : hyperglycémie modérée à jeun

Modifié d'après ref (2)

FIG. 1. Anomalies de la glycorégulation : types étiologiques et stades.

- dans les conditions actuelles de dépistage où pour 2 diabétiques connus, il en existe 1 méconnu, chez les sujets de 45 à 65 ans, le changement de critères devrait s'accompagner d'une augmentation du nombre de diabétiques d'environ 20 % ;

- si le changement de critères s'accompagnait d'une systématisation du dépistage, alors le nombre de diabétiques entre 45 et 65 ans devrait augmenter d'environ 60 %.

**■ CONSÉQUENCES SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN DIABÈTE DE TYPE 2**

Si aucune modification notable n'est à envisager en ce qui concerne le diabète de type 1, l'adoption des

nouveaux critères va entraîner une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et probablement un diagnostic plus précoce. Ces patients seront en grande majorité des obèses dont les niveaux glycémiques pourront être plus faibles qu'antérieurement. Il a donc paru logique au Comité d'Experts de prendre position sur les éléments suivants concernant le diabète de type 2 :

- traitement hygiéno-diététique,
- seuils de mise en œuvre d'une thérapeutique médicamenteuse,
- prise en charge des comorbidités et facteurs de risque,
- situations intermédiaires de glycorégulation anormale.

### 1 – Prise en charge diététique du diabète de type 2 – Action des médecins généralistes

Quatre vingt cinq pour cent des diabétiques de type 2 sont obèses, ils nécessitent donc un régime hypocalorique et un suivi minutieux au cabinet du médecin généraliste.

Ce régime peut être mis en place, même en l'absence de moyens lourds d'enquête alimentaire. En effet, la surconsommation calorique qui est la règle, peut être évaluée à l'aide de questions simples visant à dépister des surconsommations spécifiques :

#### Que buvez-vous ? Quelle quantité ?

- boissons alcoolisées, alcool : 7 calories au gramme. Vin, bière, alcools forts, apéritifs ;
- jus de fruits (glucides simples : 100 à 150 g/L) ;
- boissons sucrées gazeuses ou non (saccharose : 100 à 130 g/L).

#### Sources de graisses (à évaluer en nombre de « rations quotidiennes »)

- consommation de viande, de fromage, de charcuterie, ou d'entrées pâtisseries (pizza, pâtes).

Si 3 ou 4 rations de ces aliments ou plus, sont consommés chaque jour le régime est toujours hyperlipidique (supérieur à 40 voire 45 % de la ration calorique totale) :

- sources de graisses habituelles. Beurre, margarine, huile, crème.

Enfin, on recherchera les vecteurs de graisses clandestins (biscuits apéritifs, chips, cacahuètes, amandes, noisettes, pâtisseries, gâteaux, tartes, etc.)

#### Sources de glucides

- pain : quelle quantité par jour ?
- pâtes alimentaires, riz, pommes de terre, légumineuses, légumes verts : combien de fois par semaine ?
- sucres simples (fruits : combien par jour ?, sucre en morceaux, confitures, pâtisseries, confiseries, chocolat), boissons sucrées (pour mémoire).

#### Condition des repas

- nombre de repas quotidiens (repas principaux et collations),
- comment est le petit déjeuner ?
- grignotages interprandiaux,
- tous repas à la maison,
- nombre de repas par semaine au restaurant,
- rythme des 3 × 8 ou travail de nuit,
- ambiance des repas.

Ce questionnaire permet en général de caractériser une consommation exagérée portant principalement sur les sucres simples, les aliments riches en graisses et les boissons alcoolisées. Une réduction de 30 % des

apports dans les catégories excédentaires réalise un régime à la fois hypocalorique et aisément supportable dans la majorité des cas. La réduction de l'apport en boissons alcoolisées et la diminution de la ration sodée qu'entraîne la réduction des consommations de viandes, charcuteries et salaisons sont en outre intéressantes si une hypertension artérielle est présente. On tentera par ailleurs de corriger les anomalies flagrantes de la répartition des prises alimentaires (absence de petit déjeuner ou grignotages fréquents). Les efforts du patient seront encouragés par un suivi régulier (mensuel), compréhensif, avec surveillance du poids et de la glycémie.

En cas de difficultés (troubles du comportement alimentaire, données de l'interrogatoire insuffisantes, travail posté...) ou chez le sujet de poids normal, le recours au spécialiste et la mise en place d'un suivi coordonné généraliste-spécialiste sera souhaitable.

### 2 – Activité physique

La pratique régulière d'une activité physique augmente la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Elle améliore les anomalies de la glycorégulation, qu'il s'agisse d'un diabète (célèbre étude de O'Dea en Australie chez les Aborigènes) [8], de la conversion intolérance au glucose-diabète (étude de Da Qing) [9] ou de la survenue ultérieure d'un diabète [10].

Le mécanisme de cette amélioration passe, au niveau du muscle strié, par une translocation vers la membrane cytoplasmique des transporteurs GLUT<sub>4</sub>, une augmentation du débit sanguin et une augmentation de la mise en réserve de glucose sous forme de glycogène par activation de la glycogène synthase. En plus de son activité hypoglycémisante intrinsèque, l'activité physique favorise l'amaigrissement et/ou la stabilisation pondérale même chez le sujet âgé [11].

Il a été montré que des programmes d'exercice physique régulier au long cours sont réalisables chez des patients atteints d'intolérance au glucose ou de diabète de type 2 non compliqué, avec un taux d'adhérence acceptable. Les études qui s'accompagnaient d'une meilleure adhérence comportaient une période initiale sous surveillance étroite, suivie de programmes « domestiques » d'exercice informel, mais avec une surveillance et des évaluations fréquentes et répétées [12].

La plupart des études rapportées ne détaillent malheureusement pas les mesures conseillées. L'étude de Da Qing [9] est fondée sur l'augmentation d'une unité par jour d'exercice physique de loisir (et si possible 2 unités par jour chez des sujets de moins de 50 ans et indemnes de signes d'insuffisance coronaire ou d'affection rhumatismale patente). La définition d'une unité d'exercice physique est indiquée sur le *Tableau II*. Les résultats sur l'incidence des conversions intolérance au glucose-diabète de type 2 sont nets,

TABLEAU II. Définition d'une « unité exercice physique » selon l'étude de DA QING.

Intensité	Durée (min)	Nature
Doux	30	Marche lente, courses dans les magasins, nettoyage de la maison
Modéré	20	Marche rapide, descente d'escaliers, danse (lente), bicyclette
Intense	10	Course lente, montée des marches d'escaliers, danse (disco), volley-ball, tennis de table
Épuisant	5	Saut à la corde, basket-ball, natation.

Tableau modifié d'après réf. (10).

passant de 15,7 % sujets par an dans le groupe témoin à 8,3 dans le groupe soumis à un exercice physique seul. Chez le patient de poids normal, l'incidence des conversions intolérance au glucose diabète de type 2 est de 13,3 % dans le groupe témoin et de 5,1 % dans le groupe soumis au programme d'exercice physique.

Ces données sont probablement extrapolables au diabète de type 2 à son début ou non compliqué, et il apparaît souhaitable au Comité d'Experts d'associer systématiquement à la prise en charge diététique un programme d'activité physique. L'augmentation d'une unité exercice physique par jour (30 minutes de marche lente par exemple), ne nécessite généralement pas de bilan cardio-vasculaire détaillé. Si une activité physique plus intense est suggérée ou en présence de facteurs de risque associés, les précautions habituelles en matière de risque vasculaire et coronaire seront mises en œuvre avant la mise en place du programme d'activité physique.

### 3 – Seuils de mise en œuvre d'un traitement médicamenteux

#### *L'HbA<sub>1c</sub> est le paramètre de référence*

Si le diagnostic de diabète sucré repose sur la glycémie à jeun et non l'hémoglobine glyquée, les objectifs glycémiques, autrement dit les seuils au-delà desquels il est légitime ou souhaitable de modifier le traitement, doivent s'exprimer par l'hémoglobine glyquée mieux que par la glycémie, à jeun et/ou post prandiale. Les critères de diagnostic et de surveillance ne sont donc pas les mêmes.

Les principaux arguments pour choisir l'hémoglobine glyquée comme paramètre de la surveillance du contrôle glycémique sont les suivants :

– L'HbA<sub>1c</sub>, reflet du niveau glycémique sur 3 mois, n'est pas sujette à des variations au jour le jour comme peut l'être la glycémie, qui dépend pour

une part de l'alimentation les jours précédant la mesure. Il convient néanmoins de relativiser cette variabilité de la glycémie : sous réserve qu'il n'y ait pas eu de modification diététique juste avant la mesure, la glycémie moyenne est généralement assez stable d'un jour à l'autre chez le diabétique de type 2. Des « équivalences » entre HbA<sub>1c</sub> et glycémie à jeun peuvent donc être proposées.

– La variabilité intrinsèque de la mesure d'HbA<sub>1c</sub> dans les valeurs d'intervention (6-8 %) est moindre que celle de la glycémie.

– Surtout, les grandes études prospectives, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) et United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)... [13, 14, 15] ont utilisé l'HbA<sub>1c</sub> comme le paramètre de référence du contrôle glycémique vis-à-vis du risque des complications spécifiques et macrovasculaires : autrement dit, ces études ont défini des seuils d'HbA<sub>1c</sub> (et non de glycémie) validés vis à vis du risque de complications.

La difficulté à recommander l'hémoglobine glyquée comme seul paramètre d'évaluation du contrôle glycémique est l'absence de standardisation des dosages. Il est actuellement recommandé d'utiliser une méthode de dosage spécifique de l'HbA<sub>1c</sub>, par exemple après CLHP (chromatographie liquide haute performance) ou utilisant un anticorps monoclonal (DCA 2000), méthodes aux coefficients de variation intra et interlaboratoire < 5 % et dont les valeurs normales sont comprises entre 4 et 6 %.. En l'absence de ces méthodes spécifiques de dosage de l'HbA<sub>1c</sub>, il est plus prudent d'utiliser la glycémie à jeun comme critère de l'équilibre glycémique.

#### *Valeurs-seuil*

##### a) Bases rationnelles

Les valeurs-seuil d'HbA<sub>1c</sub> à recommander demeurent controversées. Pour les complications spécifiques,

le DCCT a démontré qu'il n'existait pas de valeur-seuil mais plutôt un *continuum* : pour chaque diminution de l'HbA<sub>1c</sub>, on diminue le risque relatif de complications spécifiques. En risque absolu, le bénéfice lié à la baisse de l'HbA<sub>1c</sub> est plus important pour ses valeurs élevées. La valeur moyenne de 7,2 % d'HbA<sub>1c</sub> obtenue chez les patients du DCCT traités de manière intensive est souvent considérée comme un compromis entre contrôle glycémique acceptable et risque d'hypoglycémie. Le Comité d'Experts estime que l'on peut, appliquer les conclusions du DCCT (qui concernent le diabète de type 1) à la prévention des complications rétinienues, rénales et nerveuses du diabète de type 2. En outre, les résultats de l'étude d'intervention UKPDS récemment publiés indiquent que le traitement intensif par insuline ou sulfonilurées de patients diabétiques de type 2 diminue de 11 % l'HbA<sub>1c</sub> et réduit significativement le risque de complications microvasculaires [16]. Chez les patients diabétiques de type 2 obèses traités par metformine, la tendance à la réduction du risque de complication microvasculaire était à la limite de la signification statistique [17].

Pour les complications cardio-vasculaires du diabète de type 2, aucune étude d'intervention ne permet actuellement de définir une valeur-seuil. Le Comité d'Experts retient des études prospectives d'observation que sont le WESDR et l'UKPDS que le risque de complications cardio-vasculaires du diabète de type 2 augmente à partir de 6,2 % d'HbA<sub>1c</sub> et que chaque 1 % supplémentaire d'HbA<sub>1c</sub> est associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire de 10 % [14, 15]. Les résultats de l'étude UKPDS montrent que le traitement intensif du diabète de type 2 par insuline ou sulfonilurées entraîne une réduction de 16 % du risque macrovasculaire qui est à la limite de la signification statistique [16]. Le traitement par metformine seule des patients diabétiques de type 2 obèses entraîne une réduction de 32 % du risque de complications liées au diabète (principalement macrovasculaires) et de 42 % du risque de décès liés au diabète [17].

#### b) Valeurs-seuil proposées

Le Comité d'Experts retient les valeurs-seuil suivantes :

	HbA <sub>1c</sub>
bon contrôle	≤6,5 %
contrôle acceptable	≤ 8 %
mauvais contrôle	> 8 %

(valeurs normales : 4 à 6 %)

Ces valeurs-seuil sont celles proposées par le Comité d'Experts Européen [18] pour 6,5 % comme critère de bon contrôle et celles proposées par l'American Diabetes Association [19] pour 8 % comme index de mauvais contrôle.

Autrement dit :

- il est légitime de proposer un traitement médicamenteux du diabète de type 2 lorsque l'HbA<sub>1c</sub> demeure supérieure à 6,5 % après 3 à 6 mois des seules mesures hygiéno-diététiques ;
- Il est nécessaire de le faire si l'HbA<sub>1c</sub> demeure supérieure à 8 %.

Ces valeurs-seuil appellent deux remarques importantes :

- l'objectif glycémique devra être adapté à chaque patient. En particulier, il pourra être élargi chez le sujet âgé, chez lequel une attention plus grande doit être portée au risque d'hypoglycémie. Le Comité d'Experts considère que les valeurs d'HbA<sub>1c</sub> proposées ci-dessus le sont pour des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. L'intervalle de contrôle proposé comme acceptable et défini par une HbA<sub>1c</sub> comprise entre 6,5 et 8 % permet précisément au praticien d'adapter son niveau d'intervention thérapeutique à chaque cas ;

- lorsque le praticien ne dispose pas d'une mesure de l'HbA<sub>1c</sub> par méthode spécifique, il est préférable qu'il utilise la glycémie à jeun comme critère de l'équilibre glycémique. Les équivalences suivantes sont proposées, issues de la base de données du DCCT :

Glycémie	HbA <sub>1c</sub>
- 1,20 g/L	6 %
- 1,50 g/L	7 %
- 1,80 g/l	8 %
- chaque augmentation de 30 mg/dl	augmentation de 1 %

Il convient d'observer que ces équivalences ont été établies dans l'étude DCCT à partir d'un niveau glycémique moyen incluant les glycémies à jeun mais aussi des glycémies postprandiales. Ces équivalences demeurent approximatives en regard du chiffre d'HbA<sub>1c</sub>, seul réellement validé par des études contrôlées.

Il apparaît donc, avec les mêmes remarques chez le sujet âgé que pour l'HbA<sub>1c</sub> :

- légitime de proposer un traitement médicamenteux lorsque la glycémie à jeun demeure supérieure à 1,35 g/L après 3 à 6 mois des seules mesures hygiéno-diététiques ;
- nécessaire de proposer un traitement médicamenteux lorsque la glycémie à jeun demeure supérieure à 1,80 g/L.

Au total, la modification des critères diagnostiques du diabète est sans répercussions directes sur la prise en charge médicamenteuse de la maladie, mais devrait permettre de mettre en place plus précocément les mesures hygiéno-diététiques appropriées. La distinction du critère diagnostique principal (glycémie à jeun > 7,0 mmol/L) et du critère majeur de décision thérapeutique ( $HbA_{1c} > 6,5\%$ ), supprime tout élément de confusion et rappelle l'intérêt de la mesure périodique de l' $HbA_{1c}$  par méthode spécifique dans le suivi du diabétique.

#### 4 – Diabète de type 2 et facteurs associés de risque vasculaire

La mortalité cardio-vasculaire observée en France chez les personnes atteintes d'un diabète de type 2 est approximativement le double de celle des sujets non diabétiques [20]. Le risque d'événement cardio-vasculaire mortel est similaire selon que ce diabète est diagnostiqué sur une glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L ou sur une glycémie post-glucose  $\geq 11,1$  mmol/L. Dans les deux cas, chez les hommes de 50 ans initialement, il est voisin de 10 % à 20 ans [7].

##### *Diabète de type 2 associé à d'autres facteurs de risque vasculaire*

A glycémie égale, le risque absolu d'accident cardio-vasculaire est fortement majoré par la présence d'un ou plusieurs cofacteurs de risque. Certains facteurs de risque sont modifiables comme l'hypertension artérielle, le tabagisme et les dyslipidémies ; d'autres ne sont pas modifiables comme l'âge, le sexe masculin, les antécédents familiaux ou personnels de maladie cardio-vasculaire. Le risque cardio-vasculaire résultant de l'association du diabète de type 2 à d'autres facteurs de risque est au moins égal à la somme des risques liés à chacun de ces facteurs.

Inversement, la prévention cardio-vasculaire n'est efficace qu'à la condition de tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque modifiables. Il est recommandé d'établir une liste récapitulative de ces facteurs, liste qui doit être annexée au dossier du patient pour préciser les objectifs prioritaires de la prise en charge et en suivre les résultats.

##### *Diabète de type 2 – facteurs de risque associés et micro-angiopathie*

La prévalence de la rétinopathie dans le diabète de type 2 n'est pas modifiée par le mode de définition de

l'affection (glycémie à jeun et glycémie post-glucose). Cette similitude est l'un des éléments qui a permis de choisir le seuil actuel de la définition du diabète de type 2 à partir de la glycémie à jeun [1].

L'interaction du diabète de type 2 et des autres facteurs de risque vasculaire sur l'incidence de la rétinopathie est insuffisamment connue.

En revanche, il est bien documenté que la présence d'une hypertension artérielle et, à un moindre degré, d'une hyperlipidémie ou d'un tabagisme, augmente la prévalence de la microalbuminurie et de la protéinurie et accélère la dégradation de la fonction rénale au cours du diabète de type 2 [21, 22, 23].

##### *Diabète de type 2 – facteurs de risque associés et neuropathie*

On manque de données sur l'éventuelle interaction de ces anomalies.

##### *Implications thérapeutiques*

###### Chez le diabétique hypertendu

S'il existe un diabète de type 2, il est recommandé de prescrire un médicament antihypertenseur quand la pression artérielle habituelle est supérieure ou égale à 140 mmHg de systolique ou supérieure ou égale à 90 mmHg de diastolique. La pression artérielle habituelle est estimée à partir d'au moins 6 mesures réparties sur au moins 3 consultations [24, 25].

Ce seuil d'intervention relativement bas tient compte du fait que le diabète de type 2 augmente le risque cardio-vasculaire lié à l'hypertension artérielle. Il reste valide avec la nouvelle définition du diabète de type 2.

L'accumulation de plusieurs facteurs de risque est habituellement observée quand la glycémie à jeun dépasse 1,10 g/L (6,1 mmol/L) [26]. Chez un sujet hypertendu non diabétique, la présence d'une glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/L et 1,26 g/L (6,1-7,0 mmol/L) (HMJ) ou d'une glycémie à 2 h (HGPO) comprise entre 1,40 g/L et 2,00 g/L (7,8-11,1 mmol/L) (ITG), justifie une prescription hygiéno-diététique : lutte contre la sédentarité, le surpoids, l'excès d'apport sodé ou d'alcool.

Chez un diabétique de type 2 hypertendu, l'objectif du traitement antihypertenseur est une pression artérielle habituellement < à 130 mmHg pour la systolique et 85 mmHg pour la diastolique.

###### Chez le diabétique hyperlipidémique

L'adoption des nouveaux critères diagnostiques ne modifie pas les seuils d'intervention thérapeutique en matière de lipides, ni les objectifs de la prise en charge.



TABLEAU III. Objectifs lipidiques de traitement.

Degré de risque vasculaire	Cholestérol total	LDL-cholestérol calculé	Triglycérides
Sans autre facteur de risque que le diabète HDL $\geq$ 0,40 g/L chez la femme (1,04 mmol/L) HDL $\geq$ 0,35 g/L chez l'homme (0,91 mmol/L)	$\leq$ 2,30 g/L $\leq$ 5,9 mmol/L	$\leq$ 1,60 g/L $\leq$ 4,1 mmol/L	$\leq$ 2 g/L $\leq$ 2,3 mmol/L
Avec 1 ou plusieurs autres facteurs de risque dont HDL $\leq$ 0,40 g/L (chez F) et HDL $\leq$ 0,35 g/L (chez H) et/ou tabagisme, HTA, ATCD familiaux, HVG, protéinurie. <b>OU</b> en prévention secondaire (athérosclérose documentée sur le plan clinique ou paraclinique)	$\leq$ 2 g/L $\leq$ 5,2 mmol/L	$\leq$ 1,30 g/L* $\leq$ 3,4 mmol/L	$\leq$ 1,5 g/L $\leq$ 1,7 mmol/L

\* Chez les sujets jeunes aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus, cet objectif peut être abaissé à 1 g/L. Ces objectifs peuvent à l'inverse être considérés avec nuance chez les sujets âgés à espérance de vie réduite. Lorsqu'il existe des anomalies lipidiques très importantes, témoignant d'une hyperlipidémie associée, il est le plus souvent utile d'adresser le malade à un centre spécialisé pour bilan diagnostique initial de l'hyperlipidémie et préciser en particulier les anomalies qualitatives. Les sujets qui ont un taux de triglycérides supérieur à 10 g/L ont un risque de pancréatite aiguë. Ils nécessitent des mesures diététiques et thérapeutiques immédiates, en milieu spécialisé.

Tableau reproduit de réf. (25).

Les recommandations de l'ANDEM et plus encore celles de l'ALFEDIAM [27], qui prennent en compte l'hypertriglycéridémie du diabétique, restent la référence en attendant les résultats des études d'intervention thérapeutique dans le diabète de type 2 en cours de réalisation. (Tableau III).

Chez le diabétique fumeur

Les diabétiques de type 2 doivent être informés du risque très élevé lié à l'exposition au tabac dans les domaines coronaire, rénal et celui de l'artériopathie périphérique.

Ceci suppose de la part du médecin une démarche active de dépistage (quantification de l'exposition au tabac et de la dépendance nicotinique), d'information et d'éducation. L'aide au sevrage tabagique comporte le recours aux moyens pharmacologiques de sevrage et aux consultations spécialisées.

### 5 – Intolérance au glucose (ITG) – Hyperglycémie modérée à jeun (HMJ)

– L'intolérance au glucose (ITG) reste définie par une glycémie à jeun normale (désormais  $<$  1,26 g/L) et une glycémie 2 h après charge orale en glucose comprise entre 1,40 et 2,00 g/L.

– L'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) correspondant à une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/L à deux reprises et une glycémie 2 h après charge orale  $<$  1,40 g/L.

Ces deux situations métaboliques s'accompagnent d'un risque accru de progression vers le diabète et les complications vasculaires, mais ne sont pas superpo-

sables. Les données épidémiologiques font en effet état d'une prévalence de l'HMJ globalement deux fois plus faible que celle de l'ITG. Cette différence s'explique principalement par la perte des sujets classés intolérants au glucose par l'HGPO mais ayant une glycémie à jeun  $<$  1,10 g/L et plus accessoirement par un contingent de sujets classés diabétiques selon le critère de la glycémie à la deuxième heure dont la glycémie à jeun est comprise entre 1,10 g/L et 1,26 g/L.

La supériorité du critère glycémie à jeun par rapport à l'HGPO pour définir une population à risque de progression vers le diabète ou d'association aux éléments du syndrome plurimétabolique n'est pas démontrée. On peut cependant noter que le suivi de cohortes d'intolérants au glucose a en effet montré que la glycémie à jeun représentait le meilleur marqueur prédictif de la conversion vers le diabète [28] et que seules les situations d'intolérance au glucose confirmées par une seconde mesure (ce qui est rarement le cas en pratique) s'accompagnent d'une majoration du risque cardio-vasculaire [29]. Enfin, le seuil de 1,10 g/L est validé par l'étude prospective parisienne puisque cette valeur de glycémie à jeun est associée à une augmentation nette de la prévalence de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie [26].

Il faut enfin remarquer que chez les individus présentant une HMJ, si une hyperglycémie provoquée par voie orale est réalisée, certains peuvent présenter une ITG, d'autres peuvent présenter un diabète. Donc, chez ces sujets, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale peut être souhaitable sous réserve de sa mise en œuvre dans de bonnes conditions. En pratique clinique :

– la réalisation de l'hyperglycémie provoquée par voie orale dans un but de dépistage de l'intolérance au glucose n'est pas conseillée en routine clinique ;

– la mise en évidence d'une hyperglycémie à jeun à 2 reprises doit conduire le praticien à rechercher activement les facteurs associés de risque vasculaire et à mettre en place l'ensemble des mesures hygiéno-diététiques détaillées ci-dessus. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale peut être proposée chez ces sujets pour confirmer ou infirmer un diabète ou une ITG ;

– en l'absence de preuve d'efficacité, ITG et HMJ ne doivent pas conduire à la prescription d'une thérapeutique médicamenteuse visant à stimuler l'insulino-sécrétion ou à réduire l'insulinorésistance

– ces états intermédiaires, dans l'état actuel des connaissances, ne justifient pas l'adoption d'autres seuils d'intervention thérapeutique pour les facteurs associés de risque vasculaire que ceux destinés à la population générale ;

– un contrôle annuel de la glycémie à jeun est recommandé dans un but de dépistage précoce de l'évolution vers un diabète, mais le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> est inutile, de même que des examens périodiques à la recherche des complications spécifiques du diabète.

### 6 – Anti-agrégants plaquettaires et diabète de type 2

Il est recommandé de donner en prévention secondaire de l'aspirine ou un autre antiagrégant plaquettaire aux patients atteints de diabète de type 2 des deux sexes. La méta-analyse de 145 études contrôlées réalisées par l'Antiplatelet Trialists' Collaboration [30] permet d'estimer chez ces patients la réduction des événements vasculaires à  $38 \pm 12\%$  patients traités. En prévention primaire, l'US Physicians' Health Study qui comportait la prise de 325 mg d'aspirine 1 jour sur 2 s'est accompagnée d'une réduction de la survenue d'accidents coronaires dans le groupe traité (passant de 10,1 % dans le groupe placebo à 4 % dans le groupe traité, avec un risque relatif de 0,39). Les effets inhibiteurs sur la synthèse de thromboxane de faibles doses d'aspirine (75 mg) sont identiques à ceux de doses plus élevées [31]. Un dosage de 100 mg d'aspirine par jour peut ainsi être recommandé, car il s'accompagne de moins d'effets secondaires, notamment digestifs, que des doses plus élevées de l'ordre du gramme. L'étude de l'ETDRS permet enfin d'établir que la prise régulière d'aspirine, même à forte dose, n'était pas associée à une plus grande fréquence d'hémorragies rétinienues et vitréennes [32].

Le Comité d'Experts considère que les recommandations de l'American Diabetes Association [33] peuvent être adoptées :

– la prise régulière d'aspirine est recommandée en prévention secondaire dans le diabète de type 2, en présence d'une atteinte macrovasculaire ;

– en plus du traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire classiques, s'ils sont présents, l'uti-

lisation d'aspirine est recommandée chez les diabétiques de type 2 en prévention primaire, s'ils présentent un haut risque vasculaire (antécédents familiaux d'insuffisance coronaire, tabagisme, hypertension, obésité, présence d'une micro ou d'une macro-albuminurie, dyslipoprotéïnémie) ;

– la prise d'aspirine en prévention primaire dans le diabète de type 2 n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 30 ans indemnes des facteurs de risque cardio-vasculaire indiqués ci-dessus, ni chez les sujets présentant une allergie à l'aspirine, des troubles de la coagulation, un traitement anticoagulant, un antécédent récent d'hémorragie gastro-intestinale et une hépatopathie active clinique ;

– il est recommandé d'utiliser de faibles doses d'aspirine, comprises entre 100 et 325 mg par 24 h, sous réserve d'une surveillance clinique et hématologique (numération globulaire formule sanguine tous les six mois).

## ■ CONCLUSIONS

1) Les nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré sont valides et applicables à la population française. La nouvelle classification étiologique tient compte des progrès récents en matière de physiopathologie du diabète sucré et des troubles de la glyco-régulation.

2) L'abaissement du seuil diagnostique de 1,40 g/L à 1,26 g/L pour la glycémie à jeun va entraîner une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 de 20 % environ. Cette augmentation correspond à d'authentiques diabètes méconnus jusqu'alors faute de pratiquer sur une large échelle l'HGPO qui les définissait.

3) En pratique clinique courante, le diagnostic de diabète sucré ne nécessite pas le recours à l'HGPO.

4) Dans certains cas, l'HGPO demeure utile, par exemple pour distinguer entre une hyperglycémie modérée à jeun d'une part, une intolérance au glucose ou un diabète d'autre part.

5) Dès le diagnostic de diabète de type 2, un traitement non médicamenteux associant une augmentation modérée de l'activité physique et une réduction des apports caloriques en cas d'obésité, doit être mis en œuvre.

6) L'introduction d'un traitement par agents anti-diabétiques oraux ne sera envisagée qu'après 3 à 6 mois de traitement hygiéno-diététique. Le traitement médicamenteux est légitime lorsque l'HbA<sub>1c</sub> demeure supérieure à 6,5 % après 3 à 6 mois des seules mesures hygiéno-diététiques. Le traitement médicamenteux est nécessaire si l'HbA<sub>1c</sub> demeure supérieure à 8 %.

7) Au cours du diabète de type 2, une liste récapitulative des facteurs de risque vasculaire sera établie et annexée au dossier du patient pour prise en charge selon les recommandations déjà établies (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme en particulier).

8) L'intolérance au glucose et l'hyperglycémie modérée à jeun sont des situations non superposables mais qui indiquent un risque d'évolution ultérieure vers le diabète sucré et sont souvent associées à d'autres facteurs de risque vasculaire. Elles doivent bénéficier du traitement hygiéno-diététique du diabète de type 2 mais ne justifient pas, dans l'état actuel des connaissances, la prescription d'un traitement médicamenteux.

9) En présence d'un diabète de type 2, la mise en œuvre d'un traitement anti-agrégant utilisant de faibles doses d'aspirine (de 100 à 325 mg/j) est souhaitable, en l'absence de contre-indication.

10) Les références médicales opposables concernant le diabète de type 2 nécessitent d'être reconsidérées à la lueur des éléments ci-dessus.

Septembre 1998

## RÉFÉRENCES

- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-97.
- Alberti KGMM, Zimmet PJ for the WHO Consultation Group. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*, 1998, 15, 539-53.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979, 28, 1039-57.
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnosis methods for diabetes. *Br Med J*, 1994, 308, 1323-8.
- Engelglau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting acid 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*, 1997, 20, 785-91.
- Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervroëdan F, Thibault N, Eschwège E. Revision of the diagnostic criteria for diabetes: arguments from the Paris Prospective Study. *Lancet*, 1996, 348, 1657-8.
- Charles MA, Simon D, Balkau B, Eschwège E. Révision des critères diagnostiques du diabète. Les raisons et les conséquences. *Diabetes Metab*, 1998, 24, 75-9.
- O'Dea K. Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian Aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. *Diabetes*, 1984, 33, 596-603.
- Pan XR, Li G, Hu YH, Wang JX, Yang W, An Z, et al. Effects of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1997, 20, 537-44.
- Kriska AM, Bennett PH. An epidemiological perspective of the relationship between physical activity and NIDDM: from activity assessment to intervention. *Diabetes Metab Rev*, 1992, 8, 355-72.
- Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, Adams-Campbell LL. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1503-11.
- American Diabetes Association-Position Statement. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1908-12.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329, 977-86.
- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 1995, 18, 258-68.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16 - Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*, 1995, 44, 1249-58.
- UK Prospective Diabetes Study Group. intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352, 837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352, 854-65.
- Alberti KGMM, Gries FA, Jervell J, Krans HJM for the European NIDDM Policy Group. A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. *Diabet Med*, 1994, 11, 899-909.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998, 21 (Suppl 1), S23-32.
- Balkau B, Eschwège E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Ducimetière P. Risk factors for early death in non-insulin-dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. *Br Med J*, 1993, 307, 295-9.
- Olivarius N de F, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle aged and elderly diabetics. Cross-sectional data from the population-based study « Diabetes Care in General Practice », Denmark. *Diabetologia*, 1993, 36, 1007-16.
- Alzaid AA. Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diabetes Care*, 1996, 19, 79-89.
- O'Hare JP. Hypertension and prognosis in established diabetic nephropathy. *J Human Hypertens*, 1991, 5, 265-71.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*, 1997, 157, 2413-44.
- Bobrie G, Plouin FF. Recommandations et références médicales: diagnostic et traitement de l'hypertension essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans. Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé ([www.hbroussais.fr/ANDEMHTA/ANDEM.html](http://www.hbroussais.fr/ANDEMHTA/ANDEM.html)).
- Eschwège E, Balkau B, Charles MA, Thibault N, Simon D. Risque vasculaire multifactoriel, prise en charge du diabète et mortalité coronarienne. *Diabetes Metab*, 1998, 24, XVII.
- Brun JM, Drouin P, Berthezène F, Jacotot B, Pometta D. Dyslipidémies du patient diabétique (Recommandations de l'ALFÉDIAM). *Diabetes Metab*, 1995, 21, 59-62.
- Alberti KGMM. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabet Med*, 1996, 13, 927-37.
- Vaccaro O, Ruth KJ, Stamler J. Relationship of postload plasma glucose to mortality with 19-yr follow-up. Comparison of one versus two plasma glucose measurements in the Chicago Peoples Gas Company Study. *Diabetes Care*, 1992, 15, 1328-34.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J*, 1994, 308, 81-106.
- Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physician's Health Study. *N Engl J Med*, 1989, 321, 129-35.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology*, 1991, 98, 757-65.
- American Diabetes Association-Position Statement. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1772-73.

## ANNEXE 1

### Classification étiologique des diabètes sucrés

#### I. Diabète de type 1

(destruction des cellules  $\beta$ , conduisant habituellement à une carence en insuline absolue)

A. D'origine immunologique

B. Idiopathique

#### II. Diabète de type 2

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

#### III. Autres types de diabète spécifiques

A. Défauts génétiques de la fonction des cellules  $\beta$

1. Chromosome 12, HNF-1 $\alpha$  (anciennement MODY 3)
2. Chromosome 7, glucokinase (anciennement MODY 2)
3. Chromosome 20, HNF-4 $\alpha$  (anciennement MODY 1)
4. Mutation de l'ADN mitochondrial
5. Autres

B. Défaut génétiques de l'action de l'insuline

1. Insulinorésistance de type A
2. Léprechaunisme
3. Syndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabète lipoatrophique
5. Autres

C. Diabètes pancréatiques

1. Pancréatites
2. Traumatisme/pancréatectomie
3. Cancer du pancréas
4. Mucoviscidose
5. Hémochromatose
6. Pancréatite fibrocalculeuse

7. Autres

D. Endocrinopathies

1. Acromégalie
2. Syndrome de Cushing
3. Glucagonome
4. Phéochromocytome
5. Hyperthyroïdie
6. Somatostatine
7. Hyperaldostéronisme primaire
8. Autres

E. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques

1. Vacor (raticide)
2. Pentamidine
3. Acide nicotinique
4. Glucocorticoïdes
5. Hormones thyroïdiennes
6. Diazoxide
7. Agonistes  $\beta$ -adrénergiques
8. Diurétiques thiazidiques
9. Diphenylhydantoïne
10. Interféron- $\alpha$
11. Autres

F. Infections

1. Rubéole congénitale
2. Cytomégalovirus
3. Autres

G. Formes rares de diabète liés à une pathologie du système immunitaire

1. « Stiff-man » syndrome (syndrome de l'homme raide)
2. Anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline
3. Autres

H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète

1. Syndrome de Down (trisomie du chromosome 21)
2. Syndrome de Klinefelter
3. Syndrome de Turner
4. Syndrome de Wolfram
5. Ataxie de Friedreich
6. Chorée de Huntington
7. Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet
8. Dystrophie myotonique (Steinert)
9. Porphyries
10. Syndrome de Prader-Willi-Labhart
11. Autres

IV. Diabète gestationnel

Modifiée d'après ref (1).