

# **RECOMMANDATIONS ACTUELLES DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2**

**Bassem LOUZIR**

**Service de Médecine Interne,  
Hôpital Militaire Principal  
d'Instruction de Tunis.**

## ***DEFINITION - INTRODUCTION :***

Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1,26g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8h et vérifiée à deux reprises. Il est aussi défini par la présence de symptômes de diabète associés à une glycémie supérieure ou égale à 2g/l. Le diabète de type 2 représente une véritable épidémie, liée à la fois à la transformation du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie. En Europe, on estime qu'il y a un peu plus de 21 millions de diabétiques de type 2. En Tunisie, la prévalence du diabète sucré chez l'adulte est de 9,9 % (1) (9,5 % chez les hommes et 10,1 % chez les femmes).

Les complications cardio-vasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2.

En Tunisie, le pourcentage des diabétiques parmi les nouveaux dialysés est de 22 % en 2003 (2). Ce chiffre est en augmentation progressive.

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce, globale, vise à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires, elle doit être adaptée à chaque patient en étant modulée suivant l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète.

Cette prise en charge doit s'appuyer sur la participation active du patient et doit faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé.

## ***OBJECTIFS DU CONTROLE GLYCEMIQUE***

Un contrôle glycémique parfait permet clairement la prévention des complications microvasculaires et probablement macro vasculaires du diabète (3 – 4).

Le consensus Européen et Américain dans la prise en charge du diabète de type 2 recommande une glycémie capillaire préprandiale comprise entre 0,7 et 1,3 g/l et un pic de glycémie post prandiale inférieur à 1,8g/l (10 mmol/l) (5). Mais le meilleur moyen du contrôle du diabète est le dosage de l'hémoglobine glyquée (Hb A1C) qui doit être inférieure à 7 % ( $\leq 6,5$  % pour un équilibre plus rigoureux). Les valeurs de l'Hb A1C sont en effet étroitement liées au taux moyen de la glycémie sur une période de 2 à 3 mois (6) (tableau 1).

**Tableau 1 : Corrélation entre l'Hb A1C et la glycémie moyenne sur une période de 2 à 3 mois**

Hb A1C (%)	Taux moyen de la glycémie	
	mg/dl	mmol /l
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

### **PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE**

La lutte contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète. Une activité physique modérée à raison de 150 minutes/semaine est hautement recommandée.

Les diabétiques ayant un surpoids ou franchement obèses doivent impérativement perdre 5 à 10 % de leur poids en 3 à 6 mois. L'apport calorique doit être réparti en 3 reprises et une à 3 collations selon les traitements associés. La répartition équilibrée des trois nutriments énergétiques est impérative :

- hydrates de carbone : 55 à 60 % (200 à 250 g par jour)
- Lipides : 30 % dont moins de 7 % d'acides gras saturés
- Protides 10 – 15 %.

L'apport quotidien en fibres alimentaires est de l'ordre de 25 à 30 grammes. Ces

fibres diminuent l'absorption des glucides, des lipides, réduisent la synthèse hépatique du cholestérol. Elles ont en outre des propriétés anti oxydantes.

### **LES ANTIDIABETIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2**

#### **La metformine :**

La metformine est capable de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie du diabétique de type 2 indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète. Elle est en général bien tolérée et les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs. L'acidose lactique est exceptionnelle (7) (< 1/100.000). La metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie et permet une perte de poids d'environ deux kilogrammes contrairement aux autres anti diabétiques. L'étude UKPDS a démontré son efficacité dans la prévention cardio-vasculaire dans le diabète de type 2 (8). Elle est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn).

#### **Les insulinosécréteurs :**

- Les sulfamides hypoglycémiantes : sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie surtout chez le sujet âgé. Ils s'accompagnent souvent d'un gain de poids de 2 kgs environ pouvant avoir un impact sur le risque cardiovasculaire. Ils sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- Les glinides : c'est une nouvelle classe d'insulinosécréteurs à action rapide. Ils réduisent fortement la glycémie en stimulant précocement la production d'insuline par le pancréas. La concentration plasmatique maximale est

atteinte dans l'heure qui suit l'administration permettant de réduire la glycémie post prandiale. Son pouvoir hypoglycémiant est proche de celui des sulfamides hypoglycémiant. La seule forme commercialisée en Tunisie est le répaglinide (novonorm 0, 5, 1 et 2 mg). Les glinides peuvent être associés à la métformine, aux glitazones, aux inhibiteurs des  $\alpha$  glucosidases et à l'insuline.

### **Les glitazones :**

Elles agissent en réduisant l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Elles ont fait la preuve de leur effet hypoglycémiant en monothérapie, ainsi qu'en bithérapie : association à la métformine ou aux sulfamides hypoglycémiant et enfin en trithérapie (métformine + insulinosecréteur + glitazone). Elles améliorent le profil lipidique. Elles entraînent une rétention hydrosodée expliquant en partie la prise de poids.

L'insuffisance cardiaque et les antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV) constituent une contre indication formelle à la prescription des glitazones.

La roziglitazone est probablement associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (9). Les glitazones sont responsables d'une baisse de la densité minérale osseuse avec risque de fracture surtout chez les femmes âgées (10).

La seule forme commercialisée en Tunisie est la pioglitazone. L'association à l'insuline jadis contre indiquée dans certains pays d'Europe particulièrement la France est actuellement possible.

### **Les inhibiteurs des alphagucosidases intestinales :**

Ils ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes. Leur pouvoir hypoglycémiant est modeste. Ils sont principalement actifs sur

l'hyperglycémie post prandiale. Leurs effets secondaires sont digestifs et fréquents responsables d'arrêt du traitement dans 25 à 45 % des cas (11).

### **L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 :**

Elle fera l'objet d'une conférence.

Le tableau 2 résume l'efficacité, les avantages et les inconvénients des principaux anti diabétiques en monothérapie.

**Tableau 2 : Efficacité, avantages et inconvénients des principales thérapeutiques dans le diabète de type 2**

Interventions	Baisse Hb A <sub>1C</sub> (%)	Avantages	Inconvénients
Mesures hygiéno-diététiques	1-2	Faible coût, plusieurs avantages	Echecs fréquents au cours de la première année
Metformine	1-2	Absence de prise de poids, faible coût	Troubles digestifs Acidose lactique (exceptionnelle)
Insuline	1.5-3.5	Faible coût, efficace	Injections, monitoring, hypoglycémie, prise de poids
Sulfamides hypoglycémiantes	1-2	Faible coût	Prise de poids, hypoglycémies
Glitazones	0.5-1.4	Améliorent le profil lipidique	Prise de poids Risque d'insuffisance cardiaque rétention hydrosodée - coût élevée
Inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase	0.5-0.8	Neutralité pondérale	Troubles digestifs Fréquence des prises (3 fois)
Glinides	1-1.5	Courte durée d'action moins d'hypoglycémie	Fréquence des prises (3 fois) Coût élevé, faible expérience

### **STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE**

L'objectif général chez les patients dont l'espérance de vie justifie une prévention des micro et de macro angiopathie grâce à un bon équilibre glycémique est l'obtention d'une HbA<sub>1C</sub> inférieure à 7 % (voir même pour certains patients inférieure à 6,5 %).

Nous proposons ci-dessous les recommandations françaises légèrement modifiées dans la prise en charge du diabète de type 2. Elles concernent particulièrement le diabète découvert précocement, dont la glycémie initiale et l'hémoglobine glyquée ne sont pas très élevées (12).

### **TRAITEMENT INITIAL : LORSQUE LE DIABETE EST DECOUVERT A UN STADE PRECOCE**

Il est recommandé de rechercher d'emblée et de maintenir durablement la quasi normalisation glycémique en retenant un objectif d'HbA1C < 6,5 %.

Le programme alimentaire et l'activité physique constituent la pierre angulaire du traitement initial du diabète.

HbA1C > à 6,5 %, malgré 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique : monothérapie au choix.

Si, après 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique (après 3 mois si l'hyperglycémie est plus importante), HbA1C reste supérieure à 6,5 %, on a le choix entre les différentes classes d'hypoglycémisants.

Quel que soit l'indice de masse corporelle, on peut débiter le traitement médicamenteux en priorité par :

- la metformine ;
- en cas d'intolérance ou de contre-indication, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (surtout s'il existe une hyperglycémie postprandiale) ;
- si l'indice de masse corporelle est inférieur à 27, on pourra opter en première intention pour un insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), principalement si l'hyperglycémie est plus marquée et le risque hypoglycémique plus faible.

Échec des monothérapies : HbA1C > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies.

Si, malgré une monothérapie à dose maximale, HbA1C est > à 6,5 %, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- metformine + insulinosécréteur ;
- metformine + glitazone ;
- metformine + inhibiteur des alpha-glucosidases ;

- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre indication de celle-là ;

- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alpha-glucosidases (en cas d'hyperglycémie postprandiale importante, mais avec une moindre efficacité sur HbA1C que les autres associations).

Échec de bithérapie : l'HbA1C dépasse 7 % après 6 mois ou plus de bithérapie

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA <sub>1c</sub> > 6%	<b>Etape 1</b> Mesures Hygiéno-diététiques MHD	HbA <sub>1c</sub> < 6 %
<b>Si malgré étape 1,</b> HbA <sub>1c</sub> > 6% (à la phase précoce du diabète)	<b>Etape 2</b> MONOTHERAPIE + MHD : <b>metformine</b> , voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD <b>Metformine</b> ou IAG ou SU ou <b>glinides</b>	<b>maintenir</b> L' HbA <sub>1c</sub> < 6,5 %
<b>Si malgré étape 1,</b> HbA <sub>1c</sub> > 6,5%		
<b>Si malgré étape 2,</b> HbA <sub>1c</sub> > 6,5%	<b>Etape 3</b> BITHERAPIE + MHD	<b>ramener</b> L' HbA <sub>1c</sub> < 6,5 %
<b>Si malgré étape 3,</b> HbA <sub>1c</sub> > 7%	<b>Etape 4</b> TRITHERAPIE + MHD OU INSULINE ± ADO + MHD	<b>ramener</b> L' HbA <sub>1c</sub> < 7 %
<b>Si malgré étape 4,</b> HbA <sub>1c</sub> > 8%	<b>Etape 5</b> 1. INSULINE ADO ± MHD INSULINE FRACTIONNEE + MHD	<b>ramener</b> L' HbA <sub>1c</sub> < 7 %

Il est alors recommandé :

- soit un essai d'une trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone, bien que cette association demande à être évaluée dans la durée. L'objectif est d'obtenir une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7 % ;
- soit d'opter d'emblée à l'adjonction d'insuline, injection unique d'une insuline intermédiaire (NPH) ou d'un analogue lent le soir. L'auto surveillance glycémique devra alors être introduite pour les patients qui ne la pratiquaient pas jusqu'alors.

### Le tableau 3 résume les recommandations françaises dans la prise en charge du diabète de type 2.

Le consensus des associations américaine et européenne de la prise en charge du diabète de type 2 est encore plus strict, puisqu'il peut proposer d'emblée l'insulinothérapie après échec des mesures

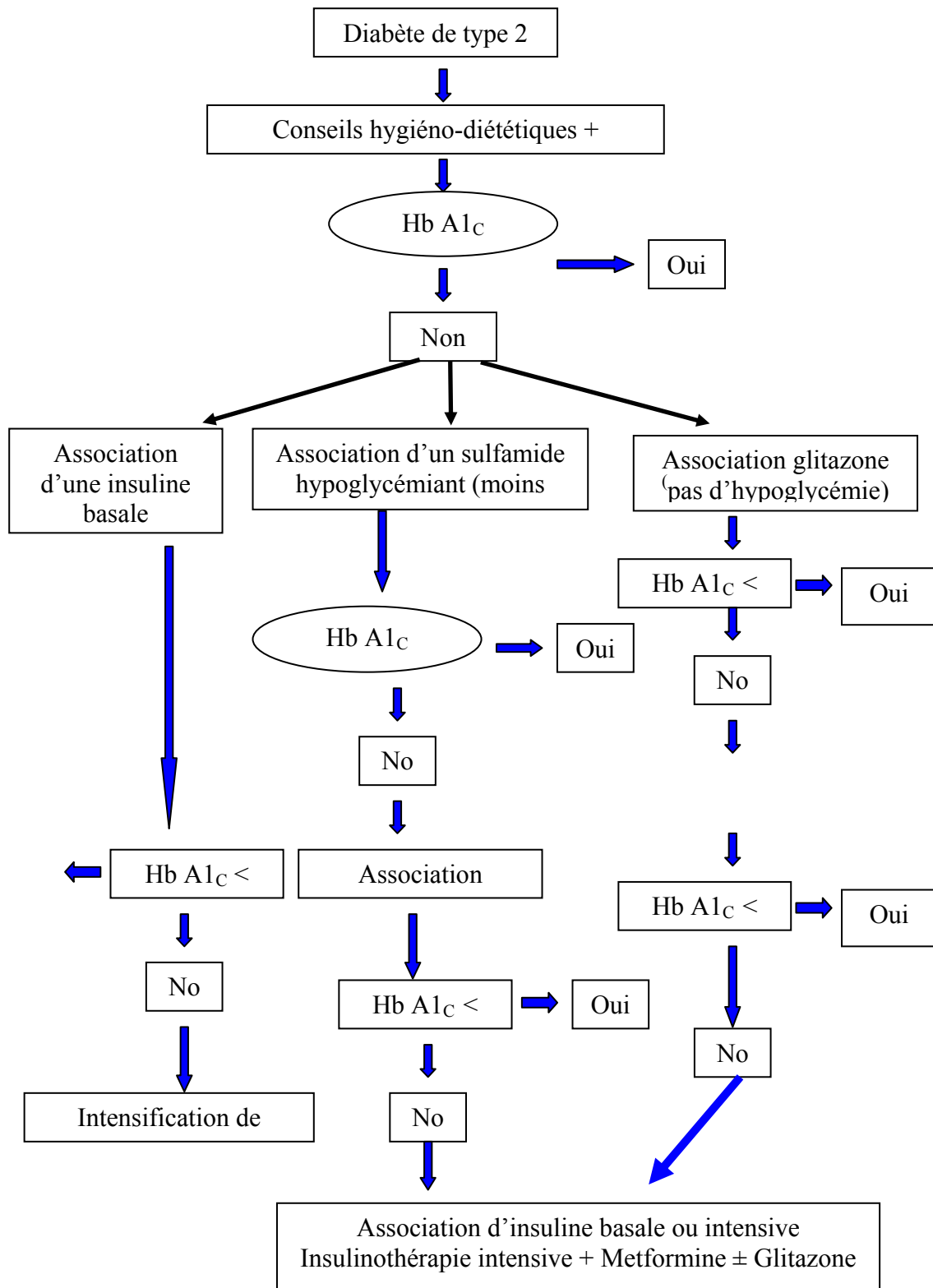
hygiéno-diététiques et de la metformine (figure 1).

## LES SITUATIONS PARTICULIERES

### 1. Sujet âgé :

L'objectif glycémique doit être adapté à l'âge, à l'ancienneté du diabète, aux complications déjà existantes, aux pathologies associées, à l'espérance de vie et au risque iatrogène (notamment hypoglycémique). L'objectif glycémique doit être revu à la hausse. La Société Tunisienne d'Endocrinologie propose une glycémie à jeun inférieure à 1,8 g/l et une Hb A<sub>1c</sub> inférieure à 8 % (13).

**Figure 1 : Algorithme de prise en charge du diabète de type 2 (5).**



## 2. Diabète découvert plus tardivement

importantes, on pourra proposer d'emblée une bithérapie : metformine + sulfamide hypoglycémiant, voire une insulinothérapie notamment en cas de contre indication d'une ou de plusieurs classes d'antidiabétiques oraux.

Quel que soit l'âge, de nombreux diabètes

**Tableau 4 : Situation de prévention cardio-vasculaire secondaire ou de risque cardio-vasculaire équivalent à une prévention secondaire.**

### Patient avec antécédents cardio-vasculaires :

- De maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté)

ou

- De maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique stade II ou supérieur)

### Patient sans antécédents cardio-vasculaires mais à haut risque cardio-vasculaire défini par :

- Soit une atteinte rénale, elle-même définie par une albuminurie > 300mg/24h ou par un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft-Gault < à 60ml/min
- Soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux des facteurs de risque suivants :
  - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce

Infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin,

Infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin.

- Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- Hypertension artérielle permanente traitée ou non
- HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
- Microalbuminurie (> 30 mg/24 heures)
- Age ▪ homme de 50 ans ou plus
- femme de 60 ans ou plus

*L'équivalent prévention secondaire concerne aussi les patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)*

Ces 2 dernières typologies de patients répondent aux mêmes objectifs qu'en prévention secondaire, soit : l'objectif de LDL-cholestérol ≤ 1 g/l.

sont encore découverts à un stade plus tardif que celui avancé ci dessus. La stratégie thérapeutique est alors différente : en l'absence d'erreurs diététiques

## **TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES ASSOCIÉS.**

### **Dyslipidémie diabétique :**

Elle constitue un des principaux facteurs de risque cardio-vasculaire. La prise en charge thérapeutique fait appel, comme dans la population générale, aux mesures hygiéno-diététiques : arrêt de l'intoxication tabagique, exercice physique, optimisation diététique avec en particulier, une réduction des apports en graisses saturées. Le risque cardiovasculaire global sera évalué par l'addition des facteurs de risque.

En prévention cardio-vasculaire secondaire et en prévention primaire chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, l'objectif du LDL doit être inférieur à 1g/l (tableau 4).

Il est recommandé au vu des essais cliniques consacrés spécifiquement aux diabétiques particulièrement les études HPS (14) et CARDS (15) d'introduire une statine.

En prévention primaire chez les patients à risque cardio-vasculaire faible ou modéré.

- L'objectif de LDL cholestérol < 1,9 g/l est réservé au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de micro angiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans.
- L'objectif est d'obtenir un LDL < 1,6 g/l chez les autres patients présentant

au plus un facteur de risque additionnel à un diabète.

- L'objectif est d'obtenir un LDL < 1,3 g/l chez les patients présentant au moins 2 facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.

### **L'hypertension artérielle :**

Chez le diabétique de type 2, la pression artérielle cible doit être inférieure à 130/80mm de Hg. Les 5 classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées, il est hautement recommandé d'initier le traitement antihypertenseur par un bloqueur du système rénine angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (16).

Si une association est nécessaire un diurétique thiazidique sera associé si la clearance de la créatinine est supérieure à 50 ml/mn. En présence d'une insuffisance rénale on associera un diurétique de l'anse.

A cause de leurs effets métaboliques, l'association diurétiques thiazidiques et bêtabloquants doit être évitée sur ce terrain (17).

## **TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES COMPLICATIONS DU DIABÈTE DE TYPE 2**

### **1. La néphropathie diabétique :**

Pour réduire le risque de néphropathie diabétique, il est impératif d'avoir un équilibre glycémique parfait et un bon contrôle de la pression artérielle. La surveillance rénale repose sur la recherche d'une micro albuminurie à raison d'une fois par an et de façon plus rapprochée si elle est pathologique et le dosage de la créatininémie tous les 6 mois en l'absence

d'insuffisance rénale. La fonction rénale sera appréciée par la formule de Cockcroft et Galt en tenant compte de ses limites (âge > 80 ans, obésité, masse musculaire réduite ou excessive) dans ces cas, il est préférable d'utiliser la formule MDRD (18). En présence d'une micro albuminurie, les LEC et les Antagonistes de l'angiotensine 2 ont fait la preuve de leur efficacité. En présence d'une macro albuminurie et/ou d'insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 15mg/l), il est recommandé d'abaisser la pression artérielle au dessous de 120/80 mm Hg (17). Les antagonistes de l'angiotensine 2 ont démontré la preuve de leur efficacité pour réduire la protéinurie et retarder la progression de l'insuffisance rénale chronique. Enfin, une vaccination précoce anti hépatite B est recommandée (16).

## **2. La rétinopathie diabétique :**

La surveillance du fond d'œil est recommandée au moins une fois par an pour dépister précocement une rétinopathie diabétique.

La photocoagulation par Laser est indiquée pour réduire le risque de baisse de l'acuité visuelle chez les patients qui ont une rétinopathie diabétique proliférative, un œdème maculaire et certains patients qui ont une rétinopathie diabétique non proliférative sévère (5).

La présence d'une rétinopathie ne contre indique pas le traitement anti agrégeant plaquettaire.

## **3. La pathologie cardio-vasculaire :**

Les diabétiques de type 2 présentant une pathologie cardio-vasculaire avérée doivent bénéficier d'un traitement associant inhibiteur de l'enzyme de conversion, aspirine et statine (5). L'utilisation de bêta bloquants

cardiosélectifs chez le diabétique de type 2 coronarien en post infarctus, est recommandée, car cette classe médicamenteuse réduit la mortalité cardio-vasculaire (5 – 12).

L'administration d'insuline de façon intensive est recommandée durant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. L'insuffisance cardiaque congestive constitue une contre indication à la metformine et aux glitazones.

## **4. Dysfonction érectile :**

Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) présentent une efficacité démontrée dans la dysfonction érectile du diabétique. Ils peuvent être proposés en traitement de première intention, sauf chez les patients ayant une maladie coronaire évolutive ou traités par les dérivés nitrés. Malheureusement ces médicaments n'ont pas l'AMM en Tunisie.

## **CONCLUSION :**

Le diabète de type 2 est une authentique menace galopante. Ses conséquences à court terme et à long terme se traduisent en une énorme souffrance humaine et un lourd fardeau économique et justifie la priorité d'une stratégie de prévention.

Une prise en charge intensifiée et globale ciblant l'hyperglycémie et tous les autres facteurs de risque associés est la meilleure garantie pour réduire la morbi-mortalité améliorant ainsi la qualité et l'espérance de vie.

## RÉFÉRENCES

- 1) Bouguerra R, Alberti H, Salem LB, Rayana CB, Atti JE, Gaigi S, Slama CB, Zouari B, Alberti K. The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (2): 160-5.
- 2) Ministère de la Santé Publique. DSSB. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique. Les onzièmes Journées Nationales de Santé Publique. Hammamet, Septembre 2003.
- 3) Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329:978-86.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998; 352:837-53.
- 5) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American diabetes association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963-72.
- 6) Rohlfing CL, Wiedmeyer HR, Little RR, England JD, Tennil A, Goldstein DE. Definitig the relationship between plasma glucose and Hb A1 C: analyses of glucose profiles and Hb A1 C in the diabetes control and complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25:275-78.
- 7) Saltpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002967.
- 8) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65.
- 9) Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356:2522-4.

- 10) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR: Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3349-54.
- 11) Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C: Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003639.
- 12) Afssaps, HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique. *Diabetes Metab* 2006; 32 (6) : 643-8.
- 13) Société Tunisienne d'Endocrinologie. Consensus Tunisien de prévention et prise en charge du diabète de type 2. Tunis, 14 novembre 2007.
- 14) 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* 2003; 361:2005-16.
- 15) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
- 16) American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31(1) : S12-S54.
- 17) ESH, ESC. Recommandations 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Décembre 2007. Edition Imothep.
- 18) Levy AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Rth 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* 1999; 130:461-70.