

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

N° 026

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Julia INIZAN

Présentée et soutenue publiquement le 15 mai 2012

IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2
--

Président : M. El-Hassane NAZIH, Maître de Conférences en Biochimie

Membres du jury : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en Toxicologie

M. Daniel GUEPIN, Pharmacien

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	5
1^{ère} PARTIE : LE DIABETE DE TYPE 2.....	7
I. EPIDEMIOLOGIE.....	8
I-1 Répartition des différents types de diabètes.....	8
I-2 La prévalence du diabète.....	9
2-1 Définition	
2-2 Prévalence en fonction de l'âge et du sexe	
2-3 Prévalence en fonction de la corpulence	
2-4 Prévalence en fonction du niveau socio économique	
2-5 Prévalence en fonction de la zone géographique	
I-3 L'incidence du diabète.....	10
3-1 Définition	
3-2 Estimation de l'incidence	
I-4 La mortalité liée au diabète.....	11
I-5 Coût de la maladie.....	11
5-1 La répartition des coûts selon le type de diabète	
5-2 Les principaux postes de dépenses	
II. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE.....	13
II-1 Définition.....	13
II-2 Les différents types de diabètes.....	13
II-3 Mécanismes physiopathologiques du diabète.....	16
3-1 Rappels physiologiques	
3-2 Physiopathologie du diabète de type 2	
II-4 Les facteurs de risques du diabète de type 2.....	26
4-1 Les facteurs de risques connus	
4-2 Les facteurs de risques à l'étude	
II-5 Diagnostic et dépistage.....	29
5-1 Interrogatoire	
5-2 Examen clinique	
5-3 Examen biologique	
III. COMPLICATIONS.....	32
III-1 Les complications aiguës.....	32
1-1 Hypoglycémie	
1-2 L'acido-cétose	
1-3 Coma hyperosmolaire	
1-4 L'acidose lactique	
III-2 Les complications chroniques.....	37
2-1 Complications macroangiopathiques	
2-2 Complications microangiopathiques	
2-3 La neuropathie diabétique	
III-3 Cas particulier du pied diabétique.....	45
2^{ème} PARTIE : UNE PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE.....	48

I.	PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2.....	49
I-1	Evolution des habitudes alimentaires.....	49
I-2	Recommandations nutritionnelles du diabète de type 2.....	50
	2-1 Les apports énergétiques	
	2-2 Les apports glucidiques	
	2-3 Les apports protéiques	
	2-4 Les apports lipidiques	
	2-5 Les apports en fibres alimentaires	
	2-6 La consommation d'alcool	
	2-7 Place des édulcorants et des produits alimentaires allégés	
	2-8 Les apports en micronutriments	
	2-9 Conseils pratiques	
II-	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	59
II-1	Les médicaments augmentant l'insulinosécrétion.....	59
	1-1 Les sulfonylurés	
	1-2 Les glinides	
II-2	Les nouvelles molécules : les incrétinomimétiques.....	63
	2-1 L'effet incrétine	
	2-2 Les analogues du GLP 1	
	2-3 Les inhibiteurs de la DPP4 ou incrétinomulateurs	
II-3	Les médicaments qui potentialisent l'action de l'insuline sur les tissus cibles.....	65
	3-1 La metformine	
II-4	Les médicaments qui agissent sur l'absorption du glucose.....	67
	4-1 Les inhibiteurs de l'α glucosidase	
II-5	L'insuline.....	69
	5-1 Les différents types d'insulines	
II-6	Recommandations actuelles et stratégies thérapeutiques.....	74
	6-1 Les objectifs glycémiques	
	6-2 Choix thérapeutiques	
III-	EDUCATION SPORTIVE.....	77
III-1	Intérêts.....	77
III-2	En pratique.....	77
III-3	Conseils du pharmacien.....	78
3^{ème}	PARTIE : FICHES PRATIQUES.....	80
I-	PRINCIPE DE CES FICHES.....	81
II-	VOIES D'ACCES POSSIBLES.....	81
	II-1 Les professionnels de Santé.....	81
	II-2 Les réseaux de Santé et associations de patients.....	81
	II-3 Internet.....	82
	II-4 Applications pour Smartphones.....	82
III-	« Mon diabète de type 2 au quotidien ».....	83
	CONCLUSION.....	99
	BIBLIOGRAPHIE.....	103

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 représente aujourd'hui un véritable problème de Santé publique. En 2009, on dénombrait 2,9 millions de diabétiques en France dont 92% du type 2, et on estime qu'environ 500 000 personnes ont un diabète qu'ils ignorent. Sa prévalence, qui n'a cessé de progresser ces dernières années (+ 6% entre 2000 et 2009) s'explique par le vieillissement des populations, par l'allongement de l'espérance de vie ainsi que par un nouveau mode de vie et d'alimentation se traduisant par une forte urbanisation, une sédentarité et une obésité croissante.

La prévention de cette maladie chronique est donc un véritable enjeu pour les pouvoirs publics, non seulement à cause du coût humain mais aussi à cause du coût financier, en grande partie engendré par l'apparition de complications à long terme - ces dernières pouvant être prévenues ou retardées grâce à une prise en charge précoce et un suivi régulier.

Aussi, pour enrayer cette « épidémie » et optimiser la prise en charge du patient diabétique, tous les professionnels de Santé concernés par cette pathologie doivent désormais travailler de façon coordonnée, en plaçant le patient diabétique au centre de leurs préoccupations. C'est d'ailleurs l'enjeu de la loi HPST (Hôpital patient Santé territoire) votée en 2009 par l'Assemblée Nationale.

Les objectifs principaux sont :

- renforcer les moyens de prévention et de dépistage du diabète de type 2
- améliorer la qualité de la prise en charge en impliquant le patient grâce à une éducation thérapeutique et en facilitant sa navigation au sein du réseau de soin
- réduire l'impact financier et humain en prévenant ou retardant l'apparition des complications de la maladie.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle primordial à jouer dans ce réseau de soin grâce à :

- ses connaissances dans le domaine du médicament ; cette compétence mise au profit du patient permet une utilisation et une efficacité optimale des médicaments, tout en limitant les risques iatrogéniques et les interactions médicamenteuses.
- sa disponibilité et la facilité d'accessibilité aux officines

La prise en charge à l'officine de cette pathologie représente, par conséquent, pour le pharmacien et son équipe, une occasion de démontrer toute leur compétence et leur savoir-faire non seulement auprès des patients, mais aussi auprès des pouvoirs publics en valorisant l'acte pharmaceutique.

Le motif justifiant la rédaction de cette thèse était d'élaborer un document rappelant, dans les deux premières parties, les bases de cette maladie en termes de physiopathologie et de prise en charge (thérapeutique et hygiéno diététique), mais surtout en y intégrant, à chaque niveau, la compétence du pharmacien dans la dispensation de conseils au patient.

La 3^{ème} partie, intitulée « Mon diabète de type 2 au quotidien », est un livret, destiné au patient et à son entourage, regroupant l'essentiel des informations et conseils pour la prise en charge et le suivi de sa pathologie.

L'objectif de ce livret est de créer une interaction entre le patient et l'équipe médicale, sans pour autant promouvoir un laboratoire pharmaceutique (ce qui est actuellement le cas des livrets existant).

1 ère Partie :

LE DIABETE DE TYPE 2

I- EPIDEMIOLOGIE

Il a toujours été difficile en France d'avoir des données suffisantes sur les pratiques, les résultats et les coûts de la Santé.

Dans le domaine du diabète, l'étude Entred (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) a permis une avancée considérable dans la compréhension de cette maladie et de son évolution. [1]

Elle constitue une base de données essentielle pour mieux orienter notre politique de Santé et dans l'organisation des soins.

Cette étude va nous permettre de faire un point sur l'épidémiologie du diabète en terme de prévalence et d'incidence, d'observer l'impact de la maladie sur la mortalité et d'apprécier le coût entraîné par le diabète dans les dépenses de l'Assurance maladie.

I-1 Répartition des différents types de diabètes [2, 3]

On distingue plusieurs types de diabètes (cf figure n°1) :

- **Le type 1** (ou Diabète Insulinodépendant) qui correspond à l'incapacité de sécréter de l'insuline.
En 2007, ce type de diabète représentait 5,6% des cas de diabètes traités pharmacologiquement.
- **Le type 2** (ou Diabète Non Insulinodépendant) caractérisé par une résistance de l'organisme à l'action de l'insuline. Ce type de diabète peut d'ailleurs, à plus ou moins long terme, amener à une diminution de la sécrétion de l'insuline.
En 2007, le DNID représentait 91,9% des cas de diabètes dont 16% des cas étaient traités par insuline
- Enfin, **les autres types de diabètes** : le diabète gestationnel (lié à une résistance à l'insuline pendant la grossesse), les diabètes secondaires à la prise de corticoïdes, à une pancréatite, à une hémochromatose,...
Ces autres formes de diabètes, représentaient en 2007, 2,5% des cas de diabètes.

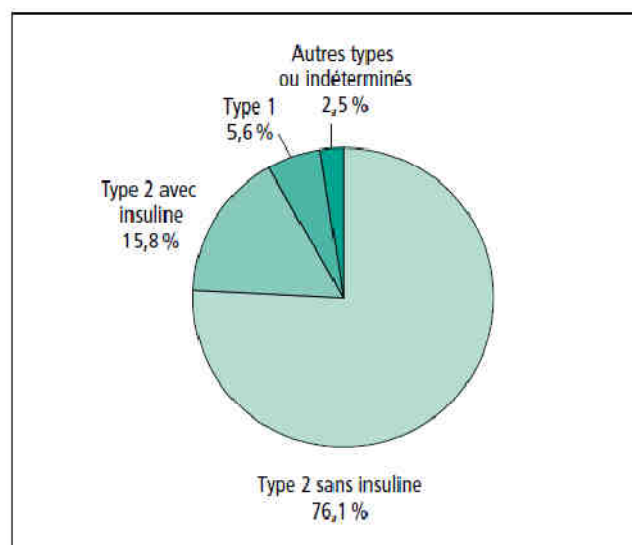


Figure 1 : Distribution des différents types de diabète selon l'étude Entred 2007-2010 [2]

I-2 La prévalence du diabète [4,5]

2-1 Définition

La prévalence correspond au nombre de personnes atteintes par une maladie rapporté à la population. Concernant le diabète, sa prévalence peut varier en fonction de plusieurs critères comme l'âge et le sexe, le poids, le niveau social et économique, la zone géographique et le pays d'origine.

2-2 Prévalence en fonction de l'âge et du sexe

En 2009, la prévalence du diabète était estimée à 4,4% de la population française soit 2,9 Millions(M) de personnes atteintes par le diabète dont 2,7M étaient atteintes par le 2^{ème} type.

Cette prévalence était plus élevée chez les Hommes (6,4%) que chez les femmes (4,5%), à âge égal, sauf dans les DOM TOM où la situation était inversée (6,7% chez les hommes contre 8,9% chez les femmes).

On remarque qu'en 2009, la prévalence augmentait fortement avec l'âge jusqu'à un maximum autour de la tranche d'âge 75-79ans. Cette disparité s'explique par le fait qu'environ 9 diabétiques sur 10 sont atteints par le diabète de type 2, dont le diagnostic se fait beaucoup plus tardivement (souvent après l'âge de 50ans) (cf Figure 2).

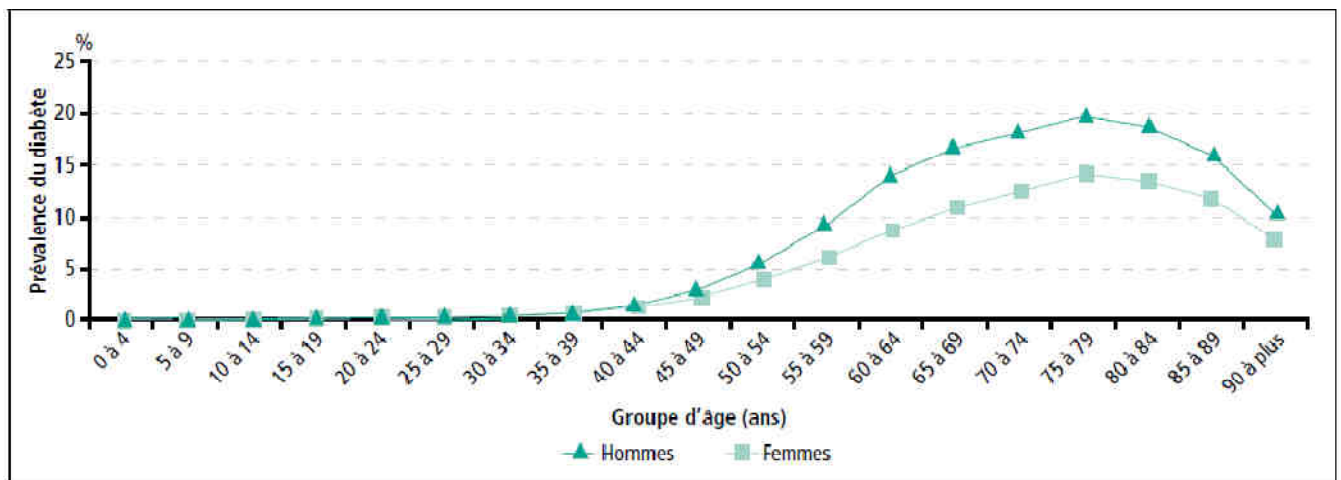


Figure 2 : Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 [2]

2-3 Prévalence en fonction de la corpulence [4,6]

Le poids du patient atteint par le diabète a un impact non négligeable sur la prévalence puisque cette dernière est environ 3 fois plus élevée chez les personnes en surpoids ($25 < \text{IMC} < 30$) et 6 fois plus élevée chez les personnes obèses ($\text{IMC} > 30$).

2-4 Prévalence en fonction du niveau socio économique

Chez les personnes âgées de 45ans et +, la prévalence du diabète est plus élevée en cas de niveau social moins favorisé. En effet, les ouvriers, employés ou les personnes n'ayant jamais travaillé, ont un risque de diabète 2 à 3 fois supérieur à celui des cadres.

2-5 Prévalence en fonction de la zone géographique

En 2009, on observait d'importantes variations géographiques des taux de prévalence du diabète. Ces taux étaient :

- Particulièrement élevés dans les DOM TOM ($\approx 8\%$)
- Elevés dans le nord et le nord-est de la métropole ($\approx 5\%$)
NB : on notait également une fréquence plus importante, dans ces régions, de surpoids qui est un facteur de risque majeur dans la survenue du diabète de type 2.
- Faibles dans l'ouest ($\approx 3,5\%$)
Par rapport à ses voisins européens, la France aurait une prévalence du diabète qui se situerait dans la moyenne. Néanmoins, ces estimations reposent sur des définitions du diabète qui varient d'un pays à l'autre.

Le taux de prévalence du diabète n'a cessé de progresser depuis ces dernières années (+6%) et il est probable que cela continue de par :

- Le vieillissement de la population générale (la fréquence du diabète étant étroitement liée à l'âge)
- L'allongement de l'espérance de vie des diabétiques (meilleure qualité des soins, de la prise en charge et de l'accompagnement)
- L'augmentation de la fréquence de l'obésité (+6%) qui représente un FDR majeur.

I-3 L'incidence du diabète [4]

3-1 Définition

L'incidence correspond au nombre de personnes nouvellement atteintes par une maladie au cours d'une période donnée.

3-2 Estimation de l'incidence

Il est difficile en France de suivre cette donnée puisqu'elle nécessiterait des études de cohorte (suivi de la population non atteinte par la maladie). Cette incidence a donc été approchée à partir des admissions en Affection Longue Durée (ALD) pour leur diabète.

On observait donc, en 2006, un taux d'incidence de 289 pour 100 000hbts soit 178 000 nouvelles admissions en ALD diabète. Ce qui représente une augmentation de 21% entre 2000 et 2006.

NB : ces chiffres sont minimisés étant donné qu'en 2007 17% des diabétiques ne bénéficiaient pas de la prise en charge en ALD.

I-4 La mortalité liée au diabète [7]

En France, la mortalité liée au diabète peut être décrite à partir des informations issues des certificats de décès. Les causes médicales de décès mentionnées dans le certificat sont les maladies qui ont entraîné le décès ou contribué au décès. Chaque année, le diabète représente 6 % des certificats de décès.

En 2006, le taux brut de mortalité liée au diabète était estimé à 51 pour 100 000 hbts.

Comparé à d'autres maladies, ce taux de mortalité est 1,45 fois plus élevé que celui de la population non diabétique.

Une étude de cohorte a été effectuée entre 2000 et 2006 sur 1000 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement. Cette étude a montré que les causes de décès les plus fréquentes étaient :

- Les maladies de l'appareil circulatoire (60%)
- Le diabète (34%)
- Les tumeurs (32%)
- L'insuffisance rénale (8%)

I-5 Coût de la maladie [1]

Le diabète constitue une maladie chronique grave dont les coûts médicaux sont élevés du fait d'une forte prévalence ($\approx 4\%$ en 2007), d'une longue durée d'évolution et de ses complications.

En 2007, le remboursement moyen annuel des soins étaient estimé à 5300€/pers diabétique. Soit un coût total de plus de 12 Milliards € pour l'Assurance maladie (contre 9Milliards € en 2004).

5-1 La répartition des coûts selon le type de diabète

Les consommations remboursées en 2007 étaient :

- De 6930€ pour le type 1
- De 3625€ pour le type 2 sans insuline
- De 10400€ pour le type 2 avec insuline
- De 65000€ pour les patients avec complications néphrologiques

5-2 Les principaux postes de dépenses

Le principal poste de dépenses est l'hôpital avec un taux de 37% des remboursements versés par l'Assurance Maladie soit 4,7Milliards € en 2007.

Les soins de ville (médecins, pharmacie, biologie, infirmiers,...) représentent 63% des dépenses dont 27% pour la pharmacie. Ce résultat place donc la pharmacie en 2^{ème} position des postes de dépenses après l'hôpital.

Conclusion

Entred 2007 a montré que l'intensification des traitements et l'amélioration du suivi des personnes diabétiques a contribué à l'augmentation des remboursements de l'Assurance Maladie. Par ailleurs, l'allongement de l'espérance de vie et l'augmentation de la proportion de personnes en surpoids sont venues aggraver la situation.

Cela a ainsi contribué à l'augmentation de près de 10%/an des dépenses consacrées aux personnes diabétiques soit plus d'1Milliards €/an.

Face à cette situation, il est indispensable d'améliorer la prévention de la maladie ainsi que le suivi des patients par les différents acteurs de Santé.

II- PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE (cf figure 10)

II-1 Définition [8,9]

Le diabète se définit comme une maladie métabolique chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, lorsqu'il y a une déficience d'action de cette insuline sur les tissus cibles ou l'association des deux.

La conséquence est la présence, en permanence dans le sang, d'une quantité accrue de glucose que l'on nomme l'hyperglycémie.

Selon les critères actuels établis par l'OMS, le diabète est défini par (cf figure 3):

- une glycémie à jeun (depuis plus de 8H) $\geq 1,26\text{g/L}$ ou 7mmol/L à deux reprises
- soit une glycémie (quelque soit l'heure du prélèvement) $\geq 2\text{g/L}$ ou $11,1\text{mmol/L}$ avec également la présence de symptômes cliniques (amaigrissement, polyurie, polydipsie,...)
- soit une glycémie à 2H $\geq 2\text{g/L}$ par la technique HGPO (Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale). Elle consiste à mesurer la glycémie 2H après l'absorption de 75g de glucose chez un adulte (ou 1,75g par kg de poids chez un enfant).

En réalité, cette technique n'est que très peu utilisée, la glycémie à jeun étant la valeur de référence pour établir un diagnostic de diabète.

- entre 1,4 et 2g/L on parle d'intolérance au glucose.

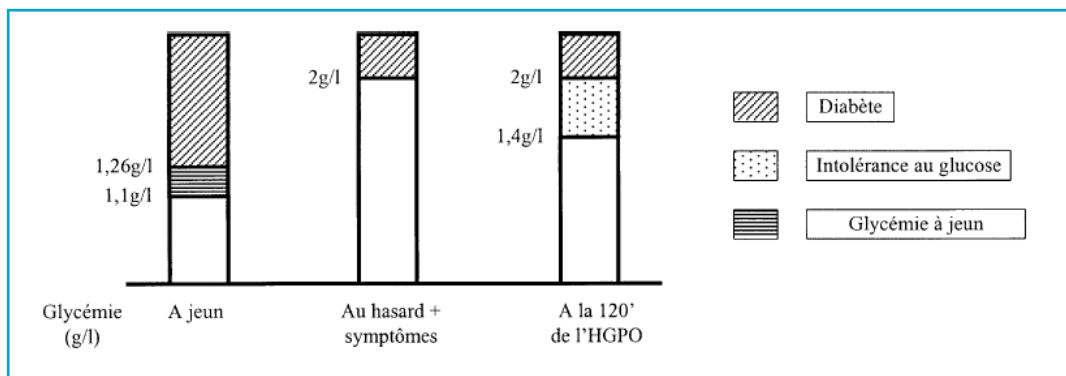


Figure 3 : Diagnostic biologique du diabète sucré [8]

II-2 Les différents types de diabètes [10,11,12]

En 1997, lors de la conférence de Boston, l'ADA (American Diabetes Association) et l'OMS ont proposé une nouvelle classification du diabète, tenant compte à la fois de l'étiologie et du degré de l'hyperglycémie.[8]

Le terme de « diabète insulino-dépendant » est alors remplacé par « Diabète de type 1 » et celui de diabète non insulino-dépendant par « Diabète de type 2 ». Enfin, une 3^{ème} catégorie viendra regrouper tous les « autres types spécifiques de diabètes » (cf tableau I).

- **Le diabète de type 1**

Ce 1^{er} type de diabète est dû à une insuffisance de sécrétion de l'insuline, résultant d'une destruction progressive des cellules β du pancréas par un processus auto-immunitaire.

Le taux de destruction des cellules β de Langerhans est assez variable. Il est en général assez importants chez les enfants et faible chez les adultes. Ceci explique pourquoi cette forme de diabète survient en général avant 30ans ; ce qui lui vaut également le nom de « diabète juvénile ».

Son diagnostic est souvent brutal et survient la plupart du temps lors de manifestations cliniques comme la soif intense, une envie fréquente d'uriner, un amaigrissement brutal voire une acido-cétose.

Après confirmation du diagnostic, il sera instauré pour ces patients une insulinothérapie ainsi que des mesures hygiénodiététiques.

- **Le diabète de type 2**

Le diabète de type 2 résulte lui d'une résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline (= insulino-résistance). Comme nous le verrons dans la partie « mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 », cette résistance à l'insuline entraîne une déficience de sécrétion de cette hormone.

Son diagnostic est, lui, plus tardif et survient la plupart du temps lors d'apparitions de complications liées à la maladie.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	avant 30 ans	après 40 ans
Mode de début	brutal	progressif
Surpoids	absent	présent
Symptômes	+++	—
Insulinosécrétion	néant	persistante
Cétose	fréquente	absente
MAI associées*	oui	non
Auto-anticorps	présents	absents
Groupe HLA	oui	non
Traitement	insuline	régime, exercice, ADO**

* MAI : maladies auto-immunes - **ADO : anti-diabétiques oraux

Tableau I : Caractéristiques des diabètes de types 1 et 2 [8]

- **Les autres types spécifiques de diabète [13, 14]**

- *Le diabète pancréatique*

Il est secondaire à une pathologie touchant le pancréas comme :

- le cancer du pancréas
- l'hémochromatose qui entraîne une surcharge en fer au niveau pancréatique
- la mucoviscidose qui peut être à l'origine d'une insuffisance pancréatique et d'une intolérance au glucose.
- La pancréatite chronique calcifiante qui est le plus souvent due à l'alcoolisme
- La pancréatectomie qui entraîne la suppression de la sécrétion d'insuline et de glucagon par le pancréas.

- *Le diabète secondaire à une endocrinopathie*

De nombreuses pathologies endocriniennes peuvent se compliquer par un diabète. Il résulte le plus souvent de la sécrétion en excès d'une hormone hyperglycémiante.

C'est le cas de l'Acromégalie, de l'Hypercorticisme, de l'Hyperthyroïdie, du Phéochromocytome.

- *Le diabète iatrogène*

Certains médicaments peuvent induire une intolérance au glucose voire un diabète mais le plus souvent chez des personnes présentant des facteurs de risques d'apparition d'un diabète de type 2.

C'est le cas des :

- Antihypertenseurs (diurétiques hypokaliémiants, β bloquants non cardiosélectifs)
- Contraceptifs oraux
- Corticoïdes
- Antiprotéases
- β agonistes (Salbutamol)

- *Le diabète secondaire à une infection*

Certains virus ont été impliqués dans la destruction des cellules β pancréatiques.

C'est le cas :

- De la rougeole congénitale
- Des oreillons
- Du CMV (Cytomégalovirus)

- *Le diabète secondaire à une anomalie génétique*

- Diabète de MODY
- diabète mitochondrial
- diabète lipoatrophique congénital

- *Le diabète gestationnel (DG)*

Le DG se définit comme un trouble de la tolérance au glucose survenant ou diagnostiqué pendant la grossesse, en général à partir du 2^{ème} trimestre.

Son dépistage est nécessaire car sa prise en charge diminue le risque de complications périnatales. En effet, les patientes avec un DG ont un risque accru de développer un diabète dans les années qui suivent (en général de type 2). L'enfant est également exposé à un risque de macrosomie fœtale, un risque d'obésité à l'adolescence ou à l'âge adulte, ainsi qu'à un diabète du 2^{ème} type.

II-3 Mécanismes physiopathologiques du diabète

3-1 Rappels physiologiques

3-1-1 Le glucose [15,16]

Le glucose joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire. Il est indispensable à la **synthèse de constituants cellulaires** importants comme des macromolécules contenant des sucres comme les glycoprotéines et les acides nucléiques.

Mais il est surtout la principale **source énergétique** de l'organisme, voire pour certains organes comme le cerveau, la source d'énergie quasi exclusive.

Il peut provenir de la digestion des aliments (après un repas) ou de réserves libérées par le foie (à l'état de jeun).

Le glucose absorbé après un repas, passe dans le système porte hépatique pour être acheminé vers les tissus cibles : foie, tissus adipeux, muscles, cerveau.

Une partie est utilisée immédiatement comme **source d'énergie**, une autre est utilisée dans le foie pour la **synthèse de lipoprotéines**, une autre enfin est stockée sous forme de **glycogène** dans le foie et les muscles.

L'excès étant transformé en **graisses** et stocké dans le tissu adipeux.

Au final, 30% du glucose absorbé sera métabolisé et les 70% restants partiront vers le cerveau, les muscles, ainsi que les autres organes et tissus cible, par la voie sanguine.

- **Les voies d'utilisation du glucose (cf figure 4)**

Le passage du glucose du sang vers les cellules est accompli par un transporteur de la membrane cellulaire : le **transporteur du glucose** (GLUT).

A ce jour, 11 isoformes ont été caractérisées (GLUT 1 à GLUT 11).

Ces transporteurs diffèrent en termes de distribution cellulaire, de caractéristiques cinétiques et de spécificité relative aux hexoses transportés :

- les transporteurs **GLUT1** permettent au glucose de traverser la barrière hémato encéphalique.
- les **GLUT 2** assurent l'approvisionnement en glucose au niveau du foie, des reins, de l'intestin, et des cellules β pancréatiques.
- les **GLUT 3** permettent l'approvisionnement en glucose des neurones.

Biochimiquement, les transporteurs GLUT, à l'exception de GLUT4, sont composés de 12 domaines membranaires, d'une longueur d'environ 500 acides aminés, dont les extrémités N et C sont intracytoplasmiques.

Ces transporteurs GLUT sont donc présents au niveau de la membrane cellulaire, et permettent ainsi un transport facilité du glucose.

- les **GLUT 4** permettent l'entrée du glucose dans les cellules des muscles squelettiques et des tissus adipeux. Ils sont eux présents à l'intérieur des cellules, sous formes de pools, dans des vésicules intracellulaires.

Ces vésicules peuvent migrer et fusionner avec la membrane cellulaire pour y insérer les GLUT4.

Ce mécanisme d'externalisation des GLUT4 est sous le contrôle de l'insuline et peut également intervenir suite à 1 contraction des muscles squelettiques.

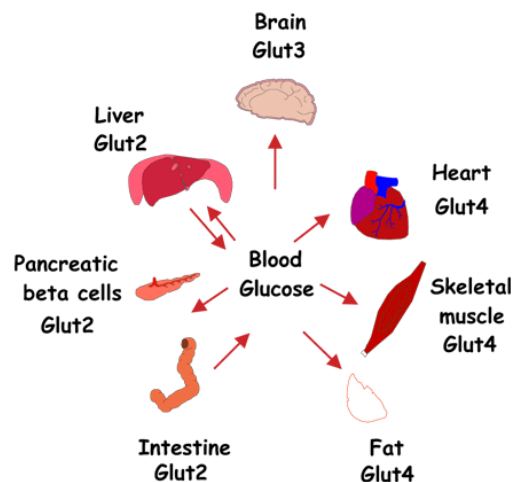


Figure 4 : les transporteurs du glucose [17]

- **Homéostasie glycémique** [18]

A l'état de jeun, la glycogénolyse hépatique permet de maintenir la glycémie dans des limites acceptables afin que le cerveau ait suffisamment d'énergie (la glycémie ne doit pas être inférieure à 0,8g/L).

Le glycogène des muscles squelettiques peut également être utilisé mais pas directement dans les muscles qui n'ont pas les enzymes nécessaires.

En toutes circonstances, la concentration sanguine en glucose (ou glycémie), doit être maintenue dans des limites strictes : 0,8 à 1,20g/L, afin d'éviter les troubles entraînés à court terme par une hypoglycémie, ou à plus long terme par une hyperglycémie.

Le maintien de ces limites résulte d'un équilibre entre facteurs hypoglycémiant et hyperglycémiant, les principaux étant l'insuline et le glucagon, deux hormones sécrétées par le pancréas.

3-1-2 Le pancréas [16,18]

Le pancréas est un organe abdominal digestif qui s'étend du duodénum à la rate. Ses fonctions dichotomiques de glande à sécrétion endocrine et exocrine font du pancréas une glande amphicrine.

Exocrine, puisqu'elle sécrète dans une cavité naturelle communiquant avec l'extérieur (en l'occurrence le système digestif) et endocrine puisque le produit de sa sécrétion (les hormones) est déversé directement dans le sang.

La partie endocrine ne représente que 2% du pancréas. Elle est constituée d'1 à 2 millions d'îlots appelés îlots de Langerhans, à l'intérieur desquels on distingue 4 types cellulaires : les cellules A, B, D et F (cf figure 6).

➤ *les cellules A ou α (20%)*

Elles sécrètent une hormone hyperglycémisante : le **glucagon**. C'est un polypeptide linéaire de 29 acides aminés. Sa $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est de l'ordre de 5 à 10min.

Le glucagon entraîne une hyperglycémie immédiate et massive en mobilisant les réserves d'énergie :

→ il stimule la glycogénolyse

→ au niveau hépatique, il augmente la néoglucogenèse à partir d'acides aminés disponibles

→ le glucagon est également lipolytique et cétogénique (entraîne la synthèse de corps cétoniques).

Les principaux facteurs stimulants la sécrétion de glucagon sont : une glycémie en dessous d'1g/L, les acides aminés, le cortisol, l'exercice, les infections, le stress, l'acétylcholine...

Tandis qu'une glycémie élevée, la somatostatine, ou encore l'insuline inhibent la sécrétion de glucagon.

➤ *Les cellules B ou β (60 à 75%)*

Elles sécrètent le peptide C ainsi qu'une hormone hypoglycémisante : l'**insuline**. C'est un polypeptide constitué de deux chaînes d'acides aminés reliées entre elles par deux ponts disulfures. Sa $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est d'environ 5 min.

La sécrétion pancréatique de l'insuline est biphasique (cf figure 5) :

- la phase précoce (ou pic) est immédiate et transitoire. Durant moins de 10min, les granules de cellules β libèrent leur stock d'insuline.

- une 2^{ème} phase appelée phase tardive succède au pic précoce et dure tant que la stimulation par le glucose est maintenue.

L'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline est le glucose plasmatique. Il agit directement sur les cellules β pour favoriser la sécrétion d'insuline. Une augmentation, d'abord rapide, est suivie d'une réponse prolongée qui se développe plus lentement. Ce rétrocontrôle permet une évolution constamment parallèle de la concentration plasmatique du glucose et de celle de l'insuline.

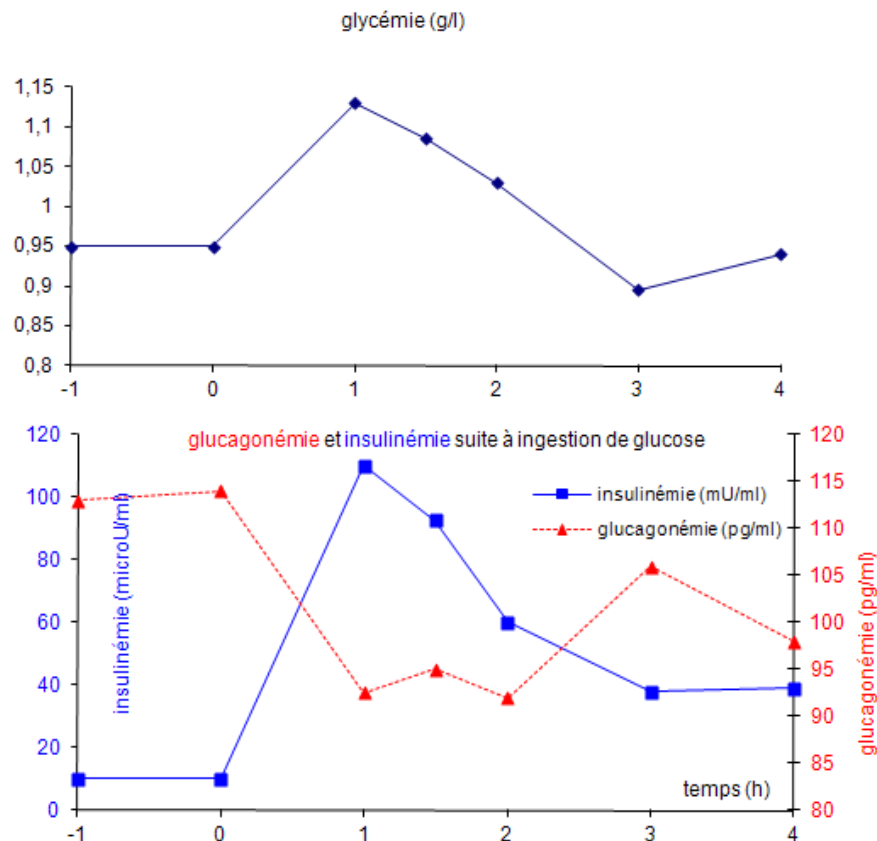


Figure 5 : Evolution des concentrations de l'insuline et du glucagon en fonction de la glycémie [19]

Outre le glucose plasmatique, les acides aminés, les hormones intestinales, le glucagon, l'AMP cyclique, ou encore l'acétylcholine ont un effet tonique sur la sécrétion d'insuline. A contrario, les facteurs qui inhibent la sécrétion d'insuline sont : la somatostatine, l'adrénaline, ainsi que l'insuline elle-même.

➤ *Les cellules D*

Elles sécrètent la somatostatine, une hormone inhibitrice de la sécrétion d'insuline, de glucagon et de polypeptide pancréatique.

➤ *Les cellules F*

Elles sécrètent le polypeptide pancréatique, relié à l'activité gastro-intestinale.

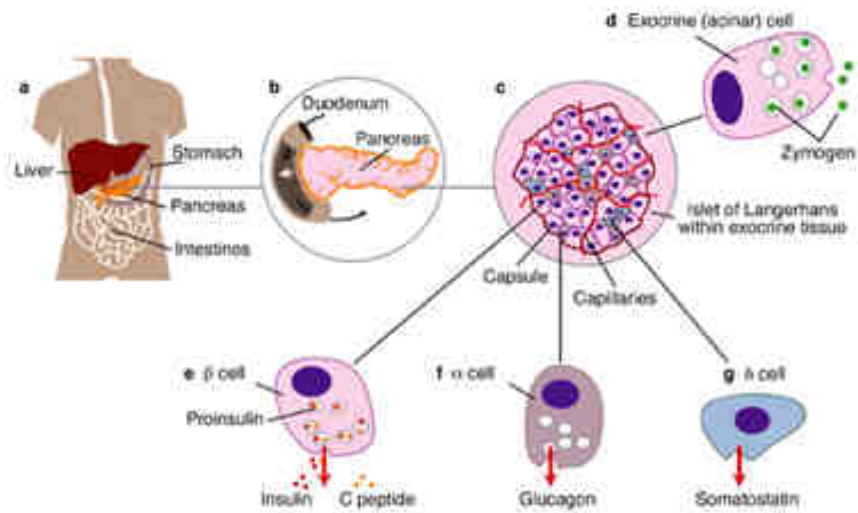


Figure 6: les différents types de cellules des îlots de Langerhans [20]

3-1-3 Rappels sur l'insuline [18,21]

- Biosynthèse

Comme nous l'avons vu précédemment, l'insuline est produite par les cellules β du pancréas, sous un premier produit peu différencier qui est la pré-pro-insuline.

De cette macromolécule va dériver la pro-insuline, synthétisée dans les ribosomes attachés au reticulum endoplasmique rugueux (RER), sous le contrôle des concentrations, des cellules β , en calcium et glucose.

Elle est ensuite transportée dans l'appareil de Golgi où elle va commencer sa conversion en insuline pour se poursuivre dans les granules de stockage. Cette conversion aboutit ainsi à la formation d'insuline et du peptide C.

- Rôle de l'insuline (cf figure 7)

Les effets de l'insuline sont multiples car ils concernent le métabolisme de 3 familles de nutriments : les glucides, les lipides et les protides, essentiellement au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles.

➤ *Sur le métabolisme glucidique*

Sa principale activité est de favoriser l'entrée du glucose dans les cellules des tissus insulino sensibles.

Cette entrée se fait grâce au recrutement des récepteurs GLUT4 à la surface de la membrane plasmique.

→ au niveau des cellules hépatiques

- L'insuline active la glycogénèse (stockage du glucose sous forme de glycogène)

- Elle stimule l'utilisation du glucose par glycolyse et s'oppose à la fabrication de glucose à partir des acides aminés (néoglucogénèse).

→ au niveau des cellules musculaires et adipeuses

- L'insuline stimule la captation du glucose en vue de son utilisation ou de son stockage sous forme de glycogène, dans les cellules musculaires, ou sous forme de triglycérides (TG) dans les cellules adipeuses (lipogénèse).

➤ Sur le métabolisme lipidique

→ au niveau des cellules adipeuses

- Elle favorise la captation des acides gras libres en augmentant l'activité de la lipoprotéine lipase et la synthèse des TG

→ au niveau hépatique

- Elle active la synthèse des acides gras libres et l'estérification des TG
- Enfin, elle agit comme inhibiteur de la fabrication des corps cétoniques.

➤ Sur le métabolisme protidique

L'insuline est responsable du maintien de la balance azotée. Elle exerce son action anabolique au niveau musculaire et hépatique selon 2 voies :

- Activation de la synthèse protéique à partir d'acides aminés
- Inhibition du catabolisme protéique et de la gluco-néogénèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

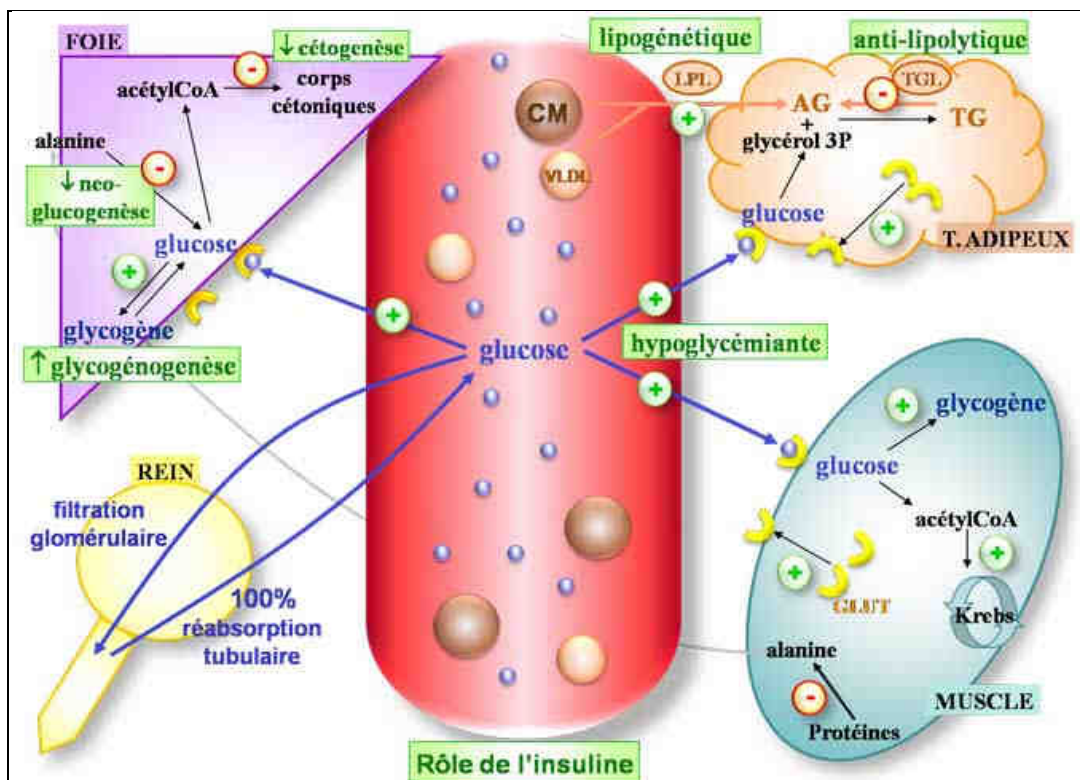


Figure 7 : Synthèse du rôle de l'insuline au niveau des différents tissus cible [22]

3-2 Physiopathologie du diabète de type 2 [23]

Dans sa forme la plus commune, le diabète de type 2 est dû à un déficit d'insulinosécrétion, accompagné, dans plus de 90% des cas, d'une insulino-résistance. Il s'agit d'une insulino-résistance essentiellement musculaire, portant principalement sur la synthèse de glycogène. Cette insulino-résistance entraîne pendant 10 à 20 ans, un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1,20g/L.

Puis, l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1,20g/L pour aboutir à une insulinopénie.

3-2-1 De la diminution de sécrétion d'insuline à l'insulinopénie [24]

Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabètes. Elles se déclinent selon 4 rubriques : anomalies de pulsatilité, anomalies de cinétique, anomalies qualitatives et quantitatives, anomalies évolutives.

- Anomalies de pulsatilité de l'insuline

Chez les non diabétiques, l'insuline est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics de périodicité, compris entre 10 et 15 min, et des oscillations plus amples et plus lentes, de périodicités comprises entre 60 et 120min. Au cours du diabète de type 2, on observe une diminution voire une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide. Cette anomalie apparaît précocement dans l'évolution de la maladie car elle est déjà présente au stade d'intolérance au glucose.

- Anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion (cf figure 8)

Une disparition de la phase précoce a été décrite chez les patients de type 2, dès que la glycémie à jeun dépasse 1,15g/L.

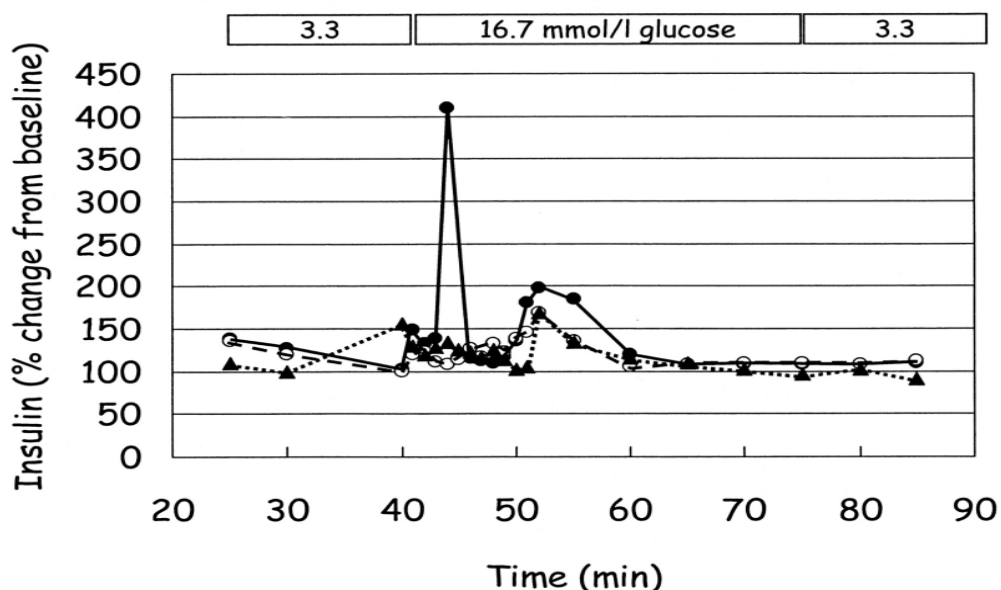


Figure 8 : Sécrétion insuline chez sujet sain (rond noir) et sujet diabétique type 2 (triangle)[24]

- Anomalie quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion

Les patients atteints de diabète de type 2 ont une insulino-pénie franche à l'état basal et après une charge en glucose qu'ils soient de poids normal ou obèses. Il existe en revanche une sécrétion anormalement élevée de pro-insuline et de peptides immatures.

- Evolution des altérations de l'insulinosécrétion

Une dernière caractéristique de l'insulinosécrétion des diabétiques de type 2 est sa réduction progressive avec le temps. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré une réduction graduelle de l'insulinosécrétion allant jusqu'à l'insulino-pénie alors que l'insulinosensibilité restait stable dans le temps.

Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux :

Outre la composante héréditaire, l'explication la plus plausible à ce jour fait intervenir les concepts de **glucotoxicité** et de **lipotoxicité** [18,24 et figure 9], qui seraient à l'origine de la destruction des cellules β de Langerhans. L'atteinte du promoteur du gène de l'insuline pourrait aussi être la cause de l'insulino-pénie [24].

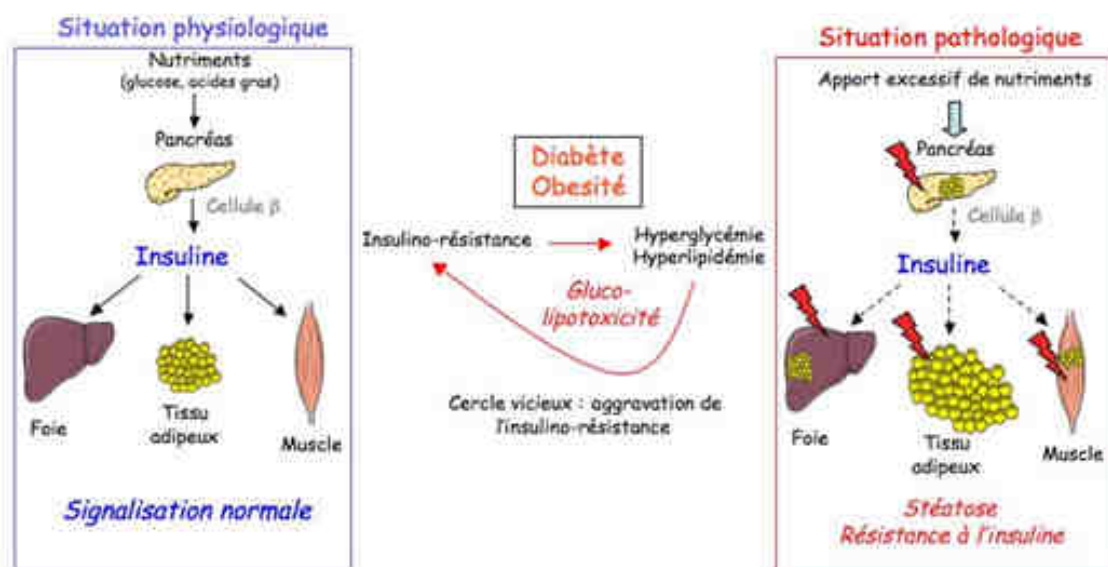


Figure 9 : Mécanismes de la gluco-lipotoxicité [25]

3-2-2 Origine des anomalies de l'insulinosécrétion

- La gluco / lipo-toxicité
 - **glucotoxicité** : résulte de l'exposition prolongée à des concentrations élevées de glucose. Elle est reconnue comme étant un facteur toxique pour de nombreux tissus et organes, comme les cellules β .
La culture à long terme d'ilots humains exposés à de fortes concentrations de glucose, augmente considérablement le taux d'apoptose des cellules β .

Le stress oxydant et la glycation des protéines sont les intermédiaires privilégiés de l'effet toxique du glucose. Le stress oxydant est le résultat de la rupture de l'équilibre entre la production d'espèces moléculaires hautement réactives -comme l'oxygène et l'azote- et les mécanismes de défense anti-oxydantes. Ici, ce sont les fortes concentrations de glucose qui sont à l'origine de la formation de molécules oxydantes. Le problème est que les cellules β sont l'une des cellules de l'organisme les moins équipées en défenses anti-oxydantes.

- **lipotoxicité** : résulte de l'exposition chronique des cellules à une concentration anormalement élevée d'acides gras, ce qui va conduire à des altérations morphologiques et fonctionnelles. L'excès de triglycérides exercerait un effet toxique qui passerait par la surproduction de céramides, qui sont des agents apoptotiques. Ces derniers seraient d'ailleurs à l'origine de la destruction des cellules β .

- Le stress du reticulum endoplasmique (RE)

Le stress du RE est une notion selon laquelle l'accumulation de protéines anormales dans la lumière du RE entraînerait une activation de gènes cibles et une inhibition de la traduction de gènes codant pour la synthèse de l'insuline.

- Composante héréditaire des anomalies de l'insulinosécrétion

De nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont démontré la forte relation entre hérédité et diabète de type 2. Ceci s'expliquerait par une mutation de gènes exprimés dans les cellules β [18,26] .

- Composante environnementale *in utero*

Hales et Barker auraient démontré que l'environnement *in utero* aurait une importance dans le développement de la maladie [27]. En effet, les individus qui présenteraient un retard de croissance à la naissance, auraient plus de chances de développer une intolérance au glucose ou un diabète de type 2 à l'âge adulte.

Ceci s'expliquerait par un apport insuffisant, durant la vie fœtale, en substrats énergétiques et en acides aminés, ce qui altérerait le développement des cellules β .

3-2-3 Insulinorésistance

- Mécanismes

Le diabète de type 2 comporte une insulinorésistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles. Il a été démontré que les patients atteints par cette pathologie avaient, à des concentrations en insuline égales, un plus faible captage du glucose par les tissus périphériques et notamment le muscle.

On a également pu observer une baisse de l'action inhibitrice de l'insuline sur la production de glucose par le foie.

Néanmoins, la diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée ; elle doit également être associée à une diminution de l'insulinosécrétion. En revanche, l'insulinorésistance est le révélateur du diabète ou de l'hyperglycémie dans la forme la plus commune du diabète de type 2.

- Conséquences

- *dans le muscle* : elle aboutit à une réduction de l'entrée et de l'utilisation du glucose.
- *dans le foie* : la résistance à l'effet supprimeur de l'insuline sur la production hépatique du glucose conduit à une néoglucogénèse excessive favorisée, entre autre, par l'hyperglucagonémie et l'excès d'acides gras circulants.
- *au niveau des adipocytes* : il y a une production excessive de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL6). Celles-ci vont bloquer dans les muscles la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline. Ils vont également produire, de manière anarchique, des acides gras libres qui vont avoir une action lipotoxique sur le foie et les muscles. Ces acides gras libres vont également entraîner une diminution de la captation de glucose par un mécanisme de compétition au niveau des substrats.

En résumé :

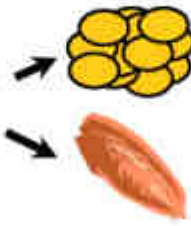
Type insulino-résistance	Lieu	Conséquences
↘ Insulino-résistance périphérique		- ↗ lipolyse - ↘ captage et utilisation du glucose - ↘ clairance des TG - ↘ captage et utilisation du glucose
↘ Insulino-résistance hépatique		- ↗ production du glucose - ↗ synthèse des VLDL

Tableau II : L'insulino-résistance du diabète de type 2 [28]

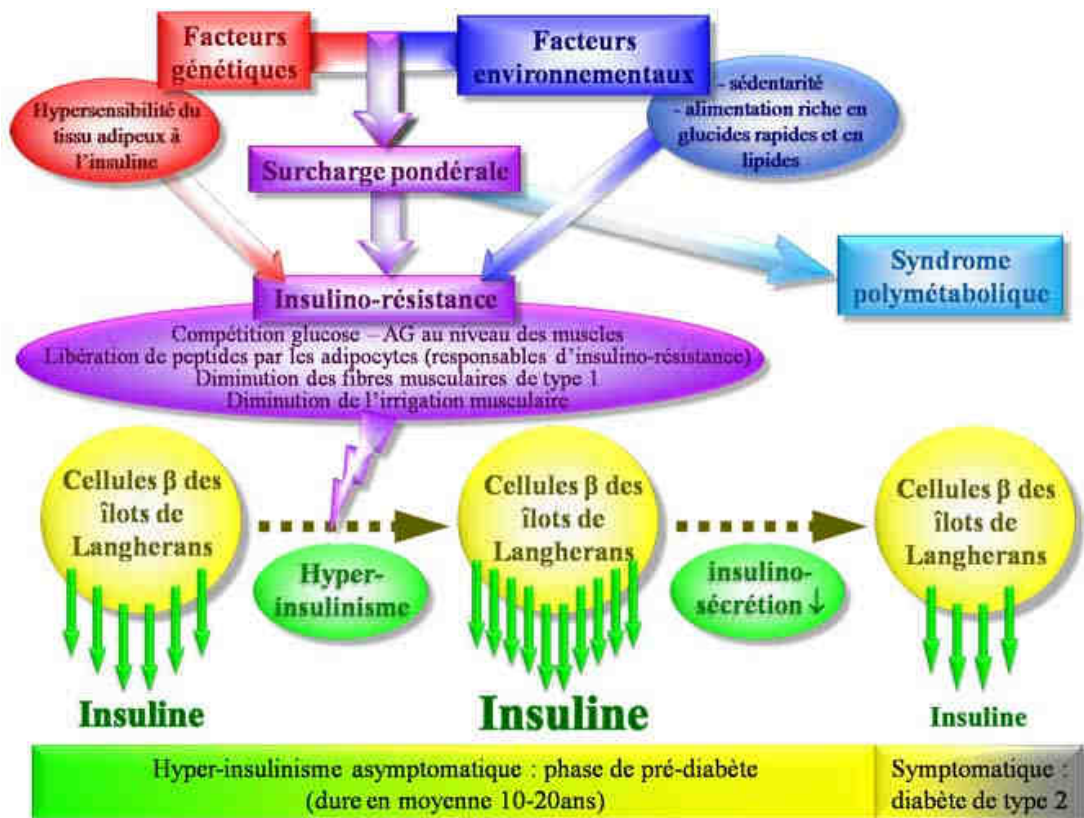


Figure 10 : Physiopathologie du diabète de type 2 [22]

II-4 Les facteurs de risques du diabète de type 2

Les facteurs de risques du diabète de type 2 sont multiples. Nous allons tenter de les rassembler dans la partie suivante, en rappelant dans un 1^{er} temps ceux qui sont connus et voir, dans un 2^{ème} temps, quelques exemples de facteurs de risques à l'étude.

4-1 Les facteurs de risques connus (FDR)

4-1-1 L'hérédité [18,29]

Le diabète de type 2 est une maladie à prédisposition familiale, ainsi, les antécédents familiaux de 1^{er} degré constituent un FDR de développer la maladie. En effet, le risque de survenue de la maladie est multiplié par 2 lorsque les deux parents sont atteints. Sur le plan génétique, certaines familles sont prédisposées au diabète de type 2. Plusieurs gènes exprimés au niveau des cellules β du pancréas pourraient être impliquées dans les anomalies de sécrétion de l'insuline.

4-1-2 Surpoids, obésité [30]

L'obésité est reconnue comme favorisant l'apparition du diabète de type 2. En effet, les personnes ayant un IMC > 30 (Indice de Masse Corporelle), que l'on qualifie d' « obèses », ont environ dix fois plus de risques de devenir diabétique.

Ceci s'explique par notre mode de vie actuel : les apports énergétiques dépassent trop souvent les dépenses. Ce n'est pas tant la quantité de l'alimentation qui a changé, mais c'est sa qualité.

On observe notamment une augmentation de la quantité de lipides ingérés, mais également un excès de la consommation des glucides à fort index glycémique (comme les boissons sucrées).

On estime qu'actuellement, plus d'1,1 milliards de personnes sont en surpoids dans le monde dont 320 millions d'obèses. Les experts parlent même de « diabésité » pour qualifier cette épidémie de cas de diabète dus à l'obésité.

4-1-3 L'hygiène de vie [31]

Les modes de vie actuels se caractérisent par une sédentarité et un manque d'exercice physique qui ne cesse de s'accroître. Les conditions de vie et de travail sont de plus en plus confortables, et les loisirs plus sédentaires.

Il a également été démontré que le tabac représentait un FDR de développer un diabète de type 2 : les fumeurs auraient un risque trois fois plus important de développer cette maladie que les non fumeurs. En effet, les substances contenues dans la fumée de cigarette, notamment la nicotine, entraîneraient une altération de la sensibilité à l'insuline.

4-1-4 L'âge

En outre, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète de type 2 est actuellement celle des 40-60 ans. Les statistiques montrent d'ailleurs que le risque de développer ce type de diabète augmentait avec l'âge.

4-1-5 Le syndrome métabolique [30]

Retrouvé chez plus de 80% des diabétiques de type 2, le syndrome métabolique est caractérisé par une insulino-résistance. Il conduira d'ailleurs au diabète de type 2 dès qu'il sera associé à une insuffisance en insuline.

Le syndrome métabolique associe une surcharge pondérale androïde (tour de taille > 88cm pour les femmes et 102cm pour les hommes) à au moins deux critères de la liste suivante :

- Pression Artérielle $\geq$ 130/85 mmHg
- Triglycérides $\geq$ 1,5g/L
- HDL cholestérol < 0,4 g/L pour les hommes
< 0,5 g/L pour les femmes
- Glycémie à jeun $\geq$ 1g/L

4-1-6 L'environnement *in utero* [27]

Les antécédents de diabète gestationnel ou de poids de naissance supérieur à 4kg augmentent le risque de survenue de la maladie quelques années plus tard.

Comme nous l'avons vu précédemment, il a également été démontré que le retard de croissance in utéro (causé par une insuffisance d'apport en énergie et en acides aminés) peut augmenter le risque de développer un diabète de type 2 à l'âge adulte.

Enfin, le diabète est aussi plus fréquent chez les sujets hypertendus, coronariens ou dyslipidémiques, le point commun à toutes ces situations étant l'insulinorésistance.

4-2 Les facteurs de risques à l'étude

De nombreuses études sont publiées sur le diabète de type 2 ; elles confrontent les situations anodines de la vie quotidienne comme la prise de café, le sommeil avec le risque de développer la maladie. En voici quelques exemples :

4-2-1 Sommeil et risque de diabète

Une étude publiée en mars 2009 sur le site internet de la revue Sleep Medecine, révélerait que le risque de développer la maladie serait 2,5 fois plus élevé chez les personnes qui dorment moins de 7H ou plus de 8H par nuit que chez celles qui dorment 7-8H par nuit [32].

D'autres études de cohorte et plusieurs données physiologiques démontrent également qu'il pourrait exister un lien entre la durée du sommeil et les troubles respiratoires associés au sommeil [33], augmenteraient la prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose. [34].

Il n'y a d'ailleurs pas que le risque de diabète qui soit lié à la durée du sommeil. Le même type de relation avec la durée du sommeil a été mis en évidence pour l'obésité, les maladies cardiovasculaires et la mortalité (toutes causes confondues).

4-2-2 Caféine et diabète, la controverse

Différentes études épidémiologiques ont recherché les effets positifs ou négatifs du café et de la caféine sur le diabète et les maladies cardiovasculaires.

Une équipe de chercheurs de l'université de Duke a démontré que l'administration quotidienne de caféine diminuerait la sensibilité de l'organisme à l'insuline chez des personnes non diabétiques [35].

Mais, une étude de cohorte récente montre que les buveurs de grandes quantités de café (+ de 7 tasses/jr) ont moins de risques de développer un diabète.

Ils expliqueraient cet effet par une inhibition de la glucose 6 phosphatase par l'acide chlorogénique présent dans le café, ainsi que par la présence de magnésium dans le café, qui favoriserait l'utilisation du glucose par l'organisme. [36].

Les experts s'entendent donc pour dire qu'on ne dispose pas de preuves suffisantes pour affirmer que les diabétiques devraient augmenter ou diminuer leur consommation de café.

4-2-4 Les facteurs protecteurs du diabète

- Le régime méditerranéen

Une étude espagnole a montré que ce régime, déjà connu pour abaisser la mortalité cardiovasculaire et le risque de syndrome métabolique, diminue également le risque de diabète chez les sujets bien portants. Cette protection s'explique par la richesse du bol alimentaire en fibres et graisses végétales, une ingestion d'alcool en quantités modérées et une faible consommation d'acides gras. Un tel régime améliore le profil lipidique et le contrôle glycémique chez les diabétiques. [37]

- L'allaitement

Une étude américaine montre que les mères qui n'allaitent pas leur enfant ont un risque accru de devenir diabétique à long terme.[38].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés :

- Claire Lévy-Marchal aurait démontré en 1995, qu'il existerait une parenté structurale entre les protéines de lait de vache et des auto-antigènes situés sur les îlots de Langerhans. Cette parenté serait ainsi à l'origine d'une réaction auto immunitaire contre les cellules β des îlots.[39]
- un autre mécanisme a été proposé, comme la présence d'éléments protecteurs « anti-diabétogène » dans le lait maternel, qui protégerait l'enfant de certains virus tels que le coxsackie ou le rotavirus. [39]
- l'allaitement aurait également un effet modérateur sur la prise de poids de l'enfant pendant les années de sa vie. [40]

II-5 Diagnostic et dépistage [41, 42]

5-1 Interrogatoire

Il permet de rechercher les facteurs favorisant l'apparition d'un diabète ou son aggravation :

- **l'âge** : > 40ans
- **ATCD médico-chirurgicaux** :
 - maladies pouvant toucher de façon brutale le pancréas endocrine (oreillons, coxsackie, grippe,...)
 - troubles métaboliques :
 - Obésité : elle aggrave le diabète car elle s'accompagne d'une insulino-résistance.
 - Hyperthyroïdie, Phéochromocytome : ils agissent surtout par leur glycogénolyse
 - Acromégalie, Hypercorticisme : sont diabétogènes par leur hypersécrétion d'hormones de croissance et de cortisol.
 - traumatismes graves (émotion sévère et brutale, intervention chirurgicale, accident,...)

→ prise de médicaments :

- Corticoïdes
- Infiltrations articulaires
- Contraceptifs oestro-progestatifs
- Béta mimétiques
- Danazole

- **ATCD familiaux**

- **ATCD de macrosomie fœtale ou de diabète gestationnel**

- **habitudes alimentaires et mode de vie**

5-2 Examen clinique

Cet examen permet d'aider au diagnostic de diabète ou de détecter une éventuelle autre affection associée au diabète.

- calcul de l'IMC, mesure du périmètre abdominal
- mesure de la Pression artérielle pour détecter une éventuelle hypertension
- palpation des artères et appréciation de leur souplesse. Elle peut être complétée par un Doppler
- évaluation de la sensibilité thermique et douloureuse
- évaluation des réflexes ostéo-tendineux
- recherche d'infections urinaires à répétition
- possibilité de réaliser des examens complémentaires : ophtalmologiques, dentaires, neurologiques, cardiovasculaires pour rechercher d'éventuelles complications.

5-3 Examen biologique

• Glycémie

→ **à jeun** (vérifiée à deux reprises) :

elle doit être $\geq 1,26\text{g/L}$ (7mmol/l) pour confirmer le diagnostic de diabète.

→ **Dosage de HbA1c** (= Hémoglobine glyquée) :

elle permet d'apprécier la glycémie au cours des 3 derniers mois. La valeur normale est $\leq 6\%$.

→ **glycémie à 2H après charge de glucose (HGPO)** $> 11,1\text{ mmol/L}$

cette valeur est considérée, depuis 2007, comme n'étant plus nécessaire pour confirmer le diagnostic de diabète car il existe beaucoup de causes d'erreurs de résultat (maladies intercurrentes, corticoïdes, diurétiques,...)

• Bilan lipidique

→ **cholestérol total**

→ **HDL cholestérol**

→ **Triglycérides**

- Bilan rénal

- créatinémie

- clairance de la créatinine

- microalbuminurie

- glycosurie : elle permet de détecter la présence de glucose dans les urines

- Ex : **Keto Diastix** et **Keto Diabur test** sont des bandelettes urinaires permettant de la détecter.

- cétonurie : elle reflète la présence de corps cétoniques dans les urines, provenant du catabolisme lipidique.

- Elle peut se détecter par des bandelettes urinaires ou par autocontrôle capillaire.

- Ex : bandelettes **Optium medisens**

III- Complications

Les complications du diabète de type 2 se classent en deux catégories : les **complications aiguës**, qui peuvent être à l'origine du diagnostic, traduire une mauvaise adaptation du traitement ou une mauvaise prise en charge de la maladie par le patient, et les **complications chroniques** provoquées par une hyperglycémie insuffisamment corrigée par les traitements ou par les mesures hygiéno diététiques.

Nous verrons ainsi l'importance du rôle du pharmacien dans la prévention de ces complications et dans l'éducation du patient et de son entourage pour gérer ces complications.

III-1 Les complications aiguës

1-1 Hypoglycémie [43]

1-1-1 Définition

Une hypoglycémie est définie par une glycémie à jeun $< 0,6\text{g/L}$ (soit $3,3\text{mmol/L}$) dans le cadre d'un objectif glycémique strict. Il est également essentiel de se fier aux signes cliniques associés, tout en sachant qu'une partie des patients ne ressentent plus les signes d'hypoglycémie (les causes sont l'abaissement du seuil du seuil glycémique de réponse de l'adrénaline et/ou la conséquence d'une neuropathie végétative) [44]

1-1-2 Causes

Elle peut être due à :

- *un apport alimentaire inadéquate* : retard ou saut d'un repas, apport insuffisant en glucides, vomissements,...
- *un exercice physique* imprévu ou trop intense
- *une cause d'origine iatrogène* : administration en excès d'insuline (erreur de dose, mauvaise technique d'injection), prise de Sulfamides hypoglycémiant trop puissants ou absorbés avec de l'alcool ou avec d'autres médicaments potentialisant leur effet hypoglycémiant (ex : les β bloquants).

1-1-3 Signes cliniques

On peut classer ces signes en deux catégories :

- les signes mineurs (adrénergiques) : mains moites, sueurs, pâleur, tremblements, palpitations, tachycardie, faim,...
- les signes majeurs (souffrance cérébrale) : troubles de la conscience, troubles de la vision, sensation d'ébriété, difficultés à parler, vertiges, contractures, voire coma hypoglycémique qui est de type agité mimant parfois une crise d'épilepsie.

1-1-4 Traitements

- Ne jamais injecter d'insuline
- *si le patient est conscient :*
 - faire une glycémie capillaire
 - lui administrer 15g de sucre soit 3 morceaux de sucre, un verre de soda, 1 verre de jus de fruits ou 1 cuillère à soupe de miel.
- *si le patient est incapable de se resucrer seul :*
 - faire une injection de glucagon (**Glucagon kit**)
- *si le patient présente un coma :*
 - hôpital

1-1-5 Conseils du pharmacien [45,46]

Le pharmacien devra alerter le patient, et son entourage, sur les signes annonciateurs de l'hypoglycémie, rappeler la bonne utilisation de son traitement et les précautions à prendre dans sa vie de tous les jours.

Il aura également son rôle d'éducation pour l'utilisation du **Glucagon kit** :

- 1- Oter le capuchon en plastique et la coiffe de protection de l'aiguille
Transpercer la membrane en caoutchouc avec l'aiguille et injecter la totalité du contenu de l'ampoule



- 2- Agiter délicatement l'ampoule, sans retirer l'aiguille, jusqu'à ce que le liquide soit limpide



- 3- Aspirer la totalité de la solution dans la seringue

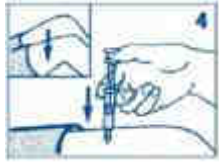


- 4- Evacuer les bulles d'air de la seringue :
 - en tapotant avec le doigt sur la seringue
 - en poussant sur le piston jusqu'à ce que le liquide arrive au bout de l'aiguille

5- Pratiquer l'injection dans la fesse ou le pli cutané de la cuisse (après avoir désinfecté la zone si possible)

→ injecter la totalité de la dose chez les personnes de poids > 25kg

→ injecter la moitié de la dose chez les personnes de poids < 25kg



NB : - conservation du kit entre 2 et 8°C

- possibilité de le conserver à T° ambiante pendant 18mois

1-2 L'acido-cétose [46]

1-2-1 Définition et causes

Cette complication est la conséquence d'une carence absolue ou relative en insuline. Ce manque d'insuline entraîne :

- une augmentation de la production hépatique de glucose et une non utilisation périphérique de ce dernier.
- une lipolyse massive à l'origine d'une libération accrue d'acides gras d'où une synthèse accrue de corps cétoniques par le foie, responsables de la baisse du pH sanguin et donc d'une acidose métabolique.[47]

1-2-2 Signes cliniques

L'installation est progressive et peut s'étendre sur plusieurs jours :

- *signes du diabète* : polyurie, polydipsie, asthénie
- *signes digestifs de cétose* : nausées, vomissement, douleurs abdominales, crampes
- *signes d'acidose* : hyperventilation, haleine acétonique
- *signes de déshydratation* : soif intense, hypotension, peau sèche
- *signes neurologiques* : altération de la conscience, coma (dans 10% des cas)

1-2-3 Traitements

- insulinothérapie par une insuline rapide
- réanimation hydro électrique : sérum salé isotonique + apport de KCL (sous suivi biologique et ECG)
- apport de sérum bicarbonaté pour lutter contre l'acidose
- traitement de la cause déclenchante (une infection par exemple)

1-3 Coma hyperosmolaire [46]

1-3-1 Définition et causes

Il s'agit d'une complication grave du diabète (mortelle dans la moitié des cas), atteignant essentiellement les sujets âgés.

Elle se définit par une osmolarité $> 350\text{mmol/L}$ causée par une hyperglycémie $> 6\text{g/L}$.

Toutes les causes de déshydratation peuvent favoriser sa survenue (vomissement, fortes chaleurs, infections récurrentes, traitement par des diurétiques,...).

1-3-2 Signes cliniques

Les symptômes s'installent progressivement sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines. On observe alors :

- un trouble profond de la conscience allant de la léthargie au coma agité
- une déshydratation massive : polyurie, sécheresse cutanée, chute de la tension, perte de poids importante (souvent supérieure à 10kg).

1-3-3 Traitements

- réhydratation massive par du sérum physiologique puis du glucose
- rééquilibre en potassium (sous surveillance biologique + ECG)
- insulinothérapie
- traitements associés : antibiothérapie (si l'infection est la cause), héparinothérapie à doses préventives.

1-4 Acidose lactique [46]

1-4-1 Définition

C'est une acidose métabolique sévère due à une augmentation du taux d'acide lactique dans le sang. Cet acide lactique provient du catabolisme du glucose à la suite d'une hypoxie tissulaire. La cellule, dépourvue d'oxygène, est alors incapable de synthétiser de l'ATP à partir du cycle de Krebs. Néanmoins, l'étape de glycolyse a toujours lieu au sein de la cellule, entraînant la production de pyruvate puis de lactate (cf figure 11).

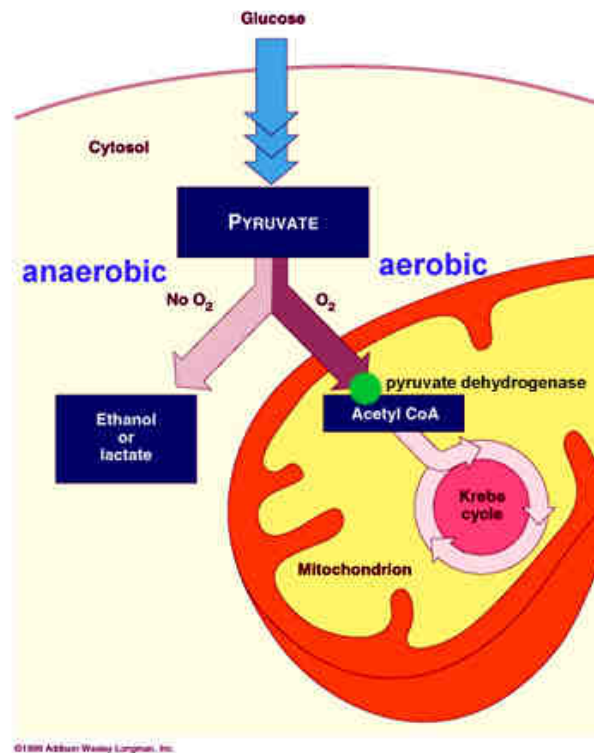


Figure 11 : Schéma de la production d'acide lactique à partir du glucose [48]

1-4-2 Causes

L'acidose lactique peut avoir différentes origines comme celles responsables d'une mauvaise oxygénation tissulaire :

- état de choc
- anémie sévère
- intoxication au monoxyde de carbone
- certaines tumeurs

Ainsi que les cause à l'origine d'une insuffisance hépatique :

- hépatite aigue
- cirrhose

Mais la principale cause est la prise de **Biguanides**.

1-4-3 Signes cliniques

Ils se déclinent en trois phases :

- phase prodromale : fatigue et douleurs musculaires
- acidose lactique installée : hyperventilation (sans odeur d'acétone), troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales)
- complications : hypotension

1-4-4 Traitements

- correction de l'acidose : perfusion de bicarbonates
- diurèse par de fortes doses de LASILIX
- épuration extra rénale par hémodialyse ou dialyse péritonéale
- insulinothérapie modérée

1-4-5 Conseils du pharmacien

Le pharmacien aura ici tout son rôle à jouer en vérifiant le respect des contre-indications des Biguanides : insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, respiratoire, infarctus du myocarde récent, alcoolisme et toutes les pathologies susceptibles d'entraîner une hypoxie tissulaire sévère.

Il devra également rappeler la nécessité de l'arrêt des Biguanides au moins deux jours avant une anesthésie générale ou une intervention chirurgicale et dans des situations susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale telle que le passage intra-vasculaire de produits iodés (artériographie, scanner, urographie intraveineuse, ...).

III-2 Les complications chroniques (cf figure 12)

Provoquées par l'hyperglycémie chronique, les complications chroniques du diabète, à moyen et long terme, sont très souvent irréversibles. On les classe en trois catégories : les **microangiopathies** (atteignant les petits vaisseaux) et les **macroangiopathies** (atteignant les artères de gros et moyens calibres) et les **neuropathies** (atteignant les nerfs).

L'étude UKPDS a permis de démontrer que dans les dix premières années suivant le diagnostic de diabète de type 2, ce sont les complications de macroangiopathie qui prédominent. En effet, 22% des patients ont eu au moins une complication macroangiopathique (IDM, angor, AVC) contre 12% qui ont eu une complication microangiopathique.[49]

Le pharmacien a un rôle de 1^{ère} importance à jouer pour informer le patient d'une part, et pour le conseiller au mieux pour prévenir les complications du diabète. Il s'assurera que les bilans cardiaque, rénal, et ophtalmologique soient effectués une fois par an afin de dépister ou suivre l'évolution des complications. Il recommandera également une activité physique régulière et rappellera l'importance du maintien de la glycémie pour diminuer le risque de survenue ou d'aggravation des complications. Il devra également prévenir et surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables du traitement mis en place.

2-1 Complications macroangiopathiques [50]

2-1-1 Définition

On désigne sous le terme de macroangiopathie, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères d'un diamètre > 200µm.

Elle touche les artères coronaires et cérébrales, pouvant provoquer des infarctus du myocarde ou des AVC, ainsi que les artères des membres inférieurs.

En réalité, la macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes :

- d'une part, l'**artériosclérose** caractérisée par l'épaississement et le durcissement des parois des artères
- d'autre part, l'**athérosclérose** qui correspond au dépôt de plaques de lipides sur la paroi des artères, entraînant par la suite sa lésion (sclérose).

L'athérosclérose est devenue la principale cause de décès des diabétiques, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses. En effet, 75% des diabétiques décèdent d'accidents vasculaires, en particulier d'ischémie coronarienne. Ce risque est d'autant plus élevé quand on associe des facteurs de risques tels que l'âge, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et le tabagisme.

Il apparaît donc essentiel de dépister l'athérosclérose le plus tôt possible chez les sujets diabétiques ou menacés de diabète.

Trois marqueurs artériels d'athérosclérose sont détectables par des explorations vasculaires : l'épaississement et la rigidité des parois artérielles, et la calcification des artères coronaires.

2-1-2 Manifestations cliniques

Les complications de la macroangiopathie chez le diabétique se manifestent de différentes manières en fonction de l'artère atteinte :

- **AVC** (Accident vasculaire cérébral) : il correspond à la perte brutale d'une fonction du cerveau, dont la cause est le rétrécissement carotidien. Les micro infarctus cérébraux semblent plus fréquents chez le diabétique, en particulier en cas d'association de diabète et d'hypertension.
- **Cardiopathies coronariennes** : elles correspondent à un groupe de pathologies cardiaques engendrées par une ischémie myocardique, secondaire à un rétrécissement des artères.

Elles sont le plus souvent indolores chez le diabétique que chez le non diabétique.

→ l'**IDM (Infarctus du myocarde)** est ainsi très souvent indolore mais plus rarement asymptomatique. Son traitement ne diffère pas de celui des non diabétiques, mais il impose l'arrêt des hypoglycémifiants oraux et le recours à une insulinothérapie au moins transitoire.

Au total, environ 9% des patients présentant un IDM sont des diabétiques connus.

→ l'**insuffisance cardiaque** du diabétique peut être de mécanismes multiples. Elle peut être secondaire à :

- un IDM
- une cardiopathie ischémique avec des infarctus multiples passés inaperçus
- une cardiomyopathie secondaire à un vieillissement accéléré du myocarde

→ l'**artérite des membres inférieurs** : elle se révèle parfois par une claudication intermittente avec une douleur constrictive en étau, imposant l'arrêt de la marche. En réalité, 5 fois sur 6, cette douleur fait défaut en raison de la coexistence d'une neuropathie diabétique.

L'artérite des membres inférieurs est caractérisée par sa topographie. Elle peut être :

- proximale : autour de la hanche
- distale : siégeant au dessous du genou
- globale : proximale et distale

2-1-3 Conseils

La prévention des complications macroangiopathiques passe par des règles hygiéno-diététiques et une consultation annuelle chez le cardiologue pour suivre l'apparition ou l'évolution de celles-ci.

La diététique à suivre correspond à la mise en place d'un régime hypocholestérolémiant. Les principes de ce régime seront détaillés dans la 2^{ème} partie de cette thèse.

2-2 Complications microangiopathiques

Le terme de microangiopathie recouvre l'ensemble des lésions, constatées au cours du diabète, sur les petits vaisseaux d'un diamètre < 30µm.

Elle est responsable de l'atteinte des capillaires rétiens et glomérulaires rénaux, et participe aux lésions du système nerveux.

2-2-1 La rétinopathie [51, 52]

- Définition

La rétinopathie diabétique est une microangiopathie avec une atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiens. C'est la complication oculaire la plus grave du diabète; elle représente la 1^{ère} cause de cécité en France après 60ans.

Elle se développe après 5 à 10 années d'évolution du diabète, et on estime qu'après 25ans de diabète, la majorité des patients ont alors développé les signes caractéristiques de cette complication.

- **Physiopathologie**

Cette pathologie s'explique par une fragilisation (secondaire à une diminution du nombre de péricytes) et une dilatation capillaire accompagnée d'une augmentation du débit sanguin. On assiste alors à une rupture de la barrière hémato-rétinienne et donc à une hyperperméabilité du réseau capillaire ainsi que des microanévrismes et des microocclusions.

→ **Stade initial : l'hyperperméabilité capillaire**

Elle peut être mise en évidence par l'angiographie.

Ces anomalies capillaires peuvent entraîner l'apparition d'œdèmes, de microhémorragies et d'exsudats.

→ **Stade d'ischémie rétinienne : rétinopathie non proliférante**

- *vasodilatation chronique avec altération des parois vasculaires :*

On assiste à la dégénérescence des péricytes (cellules formant la tunique externe du capillaire) ainsi qu'à la prolifération des cellules endothéliales et donc à l'épaississement de la membrane basale.

- *anomalie des constituants du plasma :*

Les globules rouges se disposent en rouleaux et deviennent donc moins déformables.

Les plaquettes sont hyperagrégeables et la viscosité plasmatique ne cesse d'augmenter.

- *les conséquences sur la rétine :*

La conséquence est une obstruction capillaire avec apparition de microanévrismes sur les vaisseaux fragilisés (identifiable par un fond d'œil), ainsi que les exsudats jaunâtres et un œdème maculaire qui va être responsable de la baisse de la vision.

→ **Rétinopathie proliférante**

C'est la conséquence de l'ischémie. On assiste à une réparation aberrante faisant intervenir 2 processus :

- le développement de néo vaisseaux très fragiles

- l'apparition d'un tissu glial responsable de la rétraction de la rétine et de son décollement.

- **Facteurs de risques**

- **l'ancienneté du diabète** : la prévalence est de 10% si le diabète a moins de 5ans et de 40 à 70% s'il a plus 20ans.

- **l'hypoglycémie** : la rétinopathie est d'autant plus fréquente et sévère que le diabète est mal contrôlé. Il a été démontré qu'obtenir une baisse de 2% du taux d'HbA1C diminue le risque de rétinopathie de 60%.

- **l'hypertension, le tabac, ...**

- Traitements

- photocoagulation panrétinienne au laser (PPR) mais uniquement au stade de rétinopathie proliférante.
- l'œdème maculaire sera traité au laser mais seulement quand il menace ou atteint la macula.
- dans certains cas d'œdèmes maculaires, on peut avoir recours à des injections intra vitréennes de petites doses de corticoïdes (KENACORT).

- Conseils

En plus d'informer le patient sur la nécessité d'une surveillance ophtalmique annuelle par un fond d'œil, le pharmacien pourra rappeler l'importance du maintien d'un équilibre glycémique et tensionnel pour freiner l'apparition ou l'évolution de la rétinopathie.

2-2-2 La néphropathie [53]

- Définition

La néphropathie diabétique (aussi appelée glomérulonéphrite diabétique) est la complication rénale du diabète.

Elle est actuellement la 1^{ère} cause d'insuffisance rénale terminale avec dialyse : 23,6% des patients dialysés en France sont diabétiques et 90% d'entre eux sont diabétiques de type 2.

Longtemps asymptomatique, l'insuffisance rénale est malheureusement, le plus souvent, irréversible lorsque les 1ers signes cliniques apparaissent.

- Physiopathologie [47]

L'hyperglycémie est la condition nécessaire au développement de la néphropathie. Des facteurs génétiques jouent sans doute un rôle favorisant étant donné qu'il a été constaté que certaines familles concentraient les cas de néphropathies.

La présence d'une forte concentration de glucose dans le sang entraînerait une augmentation de l'expression du gène de l'angiotensine et donc la production d'angiotensine 2.

Sous l'action de l'angiotensine 2, on va assister à :

- une vasodilatation de l'artériole afférente
- une vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule.

Cette action va ainsi entraîner une augmentation du débit sanguin rénal et de la pression capillaire intra glomérulaire.

De plus, on assiste à une altération de la structure des capillaires glomérulaires (augmentation de leur perméabilité aux protéines), et à une augmentation du volume glomérulaire.

Son diagnostic se fait par la mesure de l'albuminurie sur les urines de 24h et va ainsi permettre de classer l'atteinte rénale en 5 stades :

- **Stade 1** : - hyperfiltration glomérulaire et hypertrophie rénale
 - **Stade 2** : - lésions parenchymateuses asymptomatiques
- } *albuminurie normale*
- **Stade 3** : - néphropathie débutante —————→ *µalbuminurie : 30-300 mg/24H*
 - **Stade 4** : - néphropathie avérée ou déclarée —————→ *protéinurie > 300 mg/24H*
 - **Stade 5** : - IRC terminale —————→ *anurie imposant la dialyse ou la greffe rénale*

Seuls les 3 premiers stades sont réversibles.

- **Traitement**

- **Stade 1 à 3 :**

- **équilibre glycémique** : il permet de stabiliser ou réduire la microalbuminurie et ralentit l'apparition d'une macroprotéinurie.
 - **équilibre tensionnel** : la tension doit être maintenue en dessous de 130/80 mmHg voire de 125/75 mmHg chez les sujets diabétiques protéinuriques.
 - traitement de « **néphroprotection** » par des IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) pour bloquer l'axe rénine-angiotensine) ou par des ARA II (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

- **Stades 4 et 5 :**

- équilibre glycémique
 - équilibre tensionnel (< 125/75 mmHg)
 - néphroprotection par IEC ou ARA II
 - régime hypoprotidique
 - voire hémodialyse ou dialyse péritonéale en cas d'insuffisance rénale chronique
 - transplantation rénale, qui reste le traitement de choix.

- **Conseils**

Le suivi du diabétique de type 2 aura comme objectif le dépistage et la prévention d'une atteinte rénale par une consultation annuelle chez le néphrologue.

Il consiste en la mesure de la créatinémie, et la recherche de microalbuminurie et de protéinurie par une bandelette urinaire. Ce test a aussi pour but de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire.

Une microalbuminurie et /ou une protéinurie confirmées devront être quantifiées sur les urines de 24h.

2-3 La neuropathie diabétique [54, 55]

- Définition

La neuropathie diabétique regroupe l'ensemble des altérations nerveuses secondaires au diabète.

Longtemps asymptomatique et d'expression clinique variable, sa prévalence est estimée à 50% chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20ans.

On distingue 3 types : la neuropathie périphérique, la neuropathie autonome et la mono ou multi-névrite.

Les facteurs déterminant la survenue d'une neuropathie diabétique sont d'abord le déséquilibre glycémique et la durée du diabète.

- Causes

L'hyperglycémie est la principale responsable de l'atteinte des cellules de Schwann et/ou de l'axone (par une anomalie du cycle des polyols et/ou un excès de radicaux libres).

Le second élément impliqué est une hypoxie causée par la microangiopathie des vaisseaux nerveux.

Enfin, le développement d'une neuropathie a été associé, directement à une agression auto immunitaire (formation d'anticorps anti neurones) et, indirectement, à une palette de facteurs de risques cardiovasculaires (poids, tabac, HTA).

2-3-1 La neuropathie périphérique

Elle touche le système nerveux périphérique et est localisée le plus souvent à l'extrémité des membres inférieurs. Elle est la plus fréquente des neuropathies diabétiques.

Il en résulte des troubles importants de la sensibilité avec éventuellement une hypoesthésie (voire une anesthésie) aux conséquences handicapantes pour le patient (ex : brûlures non perçues par le patient).

Il peut également ressentir des troubles de type paresthésie ou dysesthésie comme des fourmillements, des démangeaisons, des douleurs d'intensité variables qui peuvent parfois empêcher le sommeil.

2-3-2 La neuropathie autonome végétative

➤ Atteinte génito urinaire

→ impuissance

On retrouve ce problème chez plus de 50% des diabétiques. Elle associe une artériopathie, des artères de la verge et des artères caverneuses, à une neuropathie du système pelvien.

→ atonie vésicale

Elle reste longtemps asymptomatique puis, progressivement, il y a une perte de la sensation d'envie d'uriner ainsi qu'un allongement de la durée séparant deux mictions. Elle favorise d'ailleurs les infections urinaires.

➤ Manifestations sudorales et vasomotrices

On peut observer dans certains cas une anhidrose avec des crises sudorales nocturnes.

➤ Neuropathie cardiaque

Elle peut toucher les 2 systèmes responsables de l'innervation cardiaque extrinsèques :

- le sympathique : entraînant une tachycardie
- le parasympathique : à l'origine de la diminution de la fréquence cardiaque, d'hypotension orthostatique, d'une vasodilatation au niveau des extrémités.

➤ Atteinte digestive

- diminution du péristaltisme de l'œsophage
- gastroparésie
- diarrhées motrices

2-3-3 Les mononévrites et multinévrites

Elles correspondent à l'atteinte d'une ou plusieurs nerfs du système nerveux périphérique.

Elles représentent 10 à 15% des neuropathies diabétiques.

Au niveau des membres inférieurs, on peut voir apparaître des atteintes du type cruralgies, paralysie du sciatique poplité ou amyotrophie du quadriceps.

Les membres supérieurs sont moins souvent touchés.

- Traitement des neuropathies

- **traitement de la douleur :**

- **AINS**

- **Antidépresseurs tricycliques** : Amitrityline (LAROXYL), Imipramine (TOFRANIL), Venlafaxine (EFFEXOR)

- **Antiépileptiques** : Carbamazépine (TEGRETOL), Gabapentine (NEURONTIN)

- **Neuroleptiques** : Levomepromazine (NOZINAN), Diphénylhydantoïne (DIHYDAN)

- **traitement de l'hypotension orthostatique :**

- éviction des facteurs iatrogènes potentiels (diurétiques, certains agents psychotropes, aliments sâlés, ...)

- port de bas de contention

- Dihydroergotamine, Fludrocortisone (FLORINEF), Pindolol (VISKEN).

- **traitement de la dysfonction érectile :**

- αbloquants : Yohimbine

- inhibiteurs 5 phosphodiesterase : Sildénafil (VIAGRA), Tadalafil (CIALIS), Vardénafil (LEVITRA)

- injection intracaverneuses : Alprostadil (EDEX)

- **traitement de la neuropathie digestive :**

- gastroparésie : Ambenonium (MYTELASE) favorise la vidange gastrique

- diarrhée : Lopéramide (IMODIUM), Cyproheptadine (PERIACTINE)

- Conseils

Il est fondamental de faire comprendre au diabétique que l'évolution est en général favorable mais qu'il faut être patient.

L'amélioration du contrôle glycémique est actuellement le seul traitement préventif de la neuropathie.

III- 3 Cas particulier du pied diabétique [56, 57]

On appelle « pied diabétique » toute lésion du pied, ouverte ou non, en rapport avec une complication de la maladie diabétique sous-jacente.

Les atteintes sont principalement imputables à l'effet du diabète sur les nerfs périphériques et/ou sur la circulation artérielle des membres inférieurs, et sont souvent précipitées par la survenue d'une infection.

On estime que 15% des diabétiques présenteront un ulcère au cours de leur vie. De plus, la récurrence survient chez 70% des patients dans les 5 ans qui suivent la cicatrisation.

La conséquence la plus grave étant l'amputation.

- Facteurs de risques

- ATCD d'ulcération ou d'amputation
- neuropathies périphériques
- artériopathie des membres inférieurs
- déformation des pieds
- rigidité articulaire (en cause : la glycation des protéines de la peau, des tissus mous et des articulations, conséquences de l'hyperglycémie chronique).
- autres facteurs de risques : âge, durée d'évolution du diabète, mauvaise hygiène,...

Les facteurs déclenchant sont pratiquement toujours une blessure provoquée par des microtraumatismes

Passés inaperçus (chaussures inadaptées ou blessantes, source de chaleur non ressentie, soins de pédicurie mal faits, ...).

Depuis mai 2008, l'Assurance maladie rembourse désormais les soins et les actes de prévention des patients diabétiques de grade 2 et 3 (gradation du groupe international de travail sur le pied diabétique).[58]

- Ces soins comprennent :
 - un examen des pieds et la gradation du risque podologique si nécessaire
 - des soins de pédicurie-podologie
 - une éducation du patient
 - une évaluation du chaussage
 - un conseil sur un chaussage adapté
- L'assurance maladie prend en charge :
 - 4 séances par an pour les patients présentant des lésions de grade 2 (neuropathie sensitive associée à une artériopathie des membres inférieurs et/ou à une déformation du pied).
 - 6 séances par an pour les patients présentant des lésions de grade 3 (ATCD d'ulcération du pied ou amputation de membre inférieur).

Ces séances doivent être prescrites par le médecin.

Cette nouvelle prise en charge par l'Assurance maladie veut apporter une réelle amélioration de la qualité de vie des patients et prévenir les complications fréquentes et graves pouvant amener à des arrêts de travail répétés, des hospitalisations fréquentes voire des amputations.

- **Conseils**

Le pharmacien aura ici comme rôle de rappeler au patient les conseils en matière d'hygiène et d'entretien des pieds :

- lavage quotidien
- savon à pH neutre ou basique
- séchage soigneux en insistant entre les orteils afin d'éviter toute macération et donc un risque d'infection (penser à l'utilisation du sèche-cheveux).
- examiner régulièrement le dessous et le dessus du pied, à l'aide d'un miroir ou d'une tierce personne
- rappeler le type d'appareil qu'il peut ou ne peut pas utiliser (cf partie III de cette thèse)
- penser à l'hydratation du pied avec des crèmes appropriées
- porter des chaussures et des chaussettes confortables et adaptées.
- limer les ongles 1 fois par semaine à l'aide de limes en cartons
- rappeler au patient de ne pas marcher pieds nus
- éviter les bains de pieds prolongés (durée <5min dans une eau n'excédant pas 37°C)

Enfin, le pharmacien devra prévenir le patient de consulter son médecin le plus rapidement possible dès lors qu'il observe une affection touchant ses pieds (plaies, cors, durillons, mycoses, ongle incarné,...).

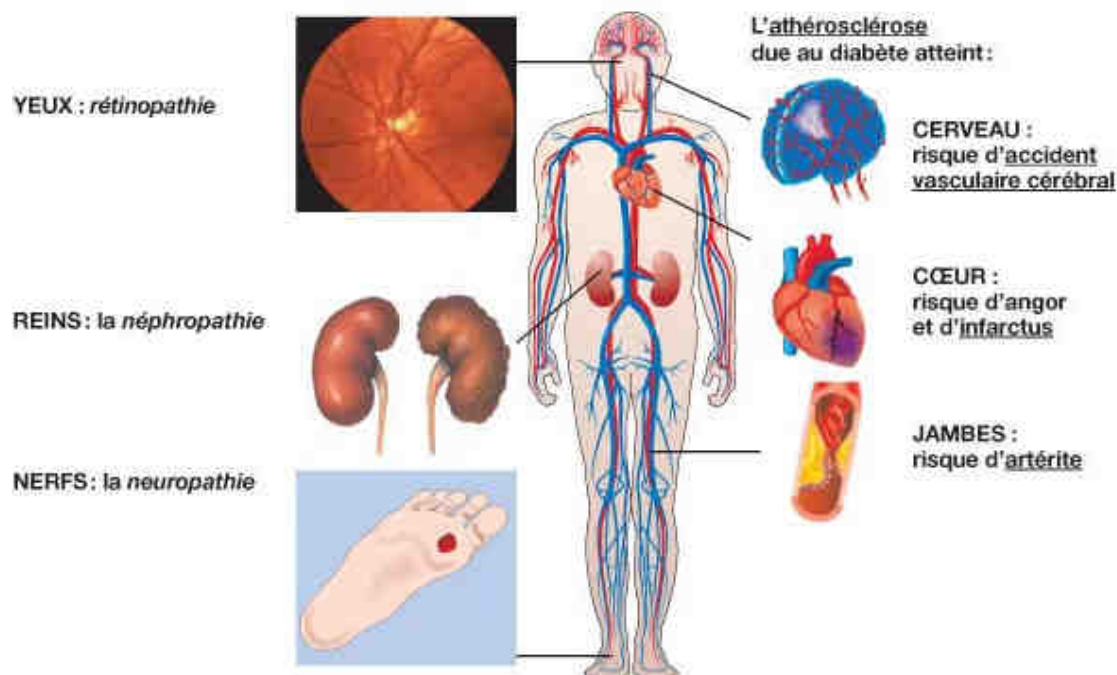


Figure 12 : Les complications chroniques du diabète [59]

2^{ème} Partie :

**UNE PRISE EN
CHARGE
MULTIDISCIPLINAIRE**

I- Prise en charge nutritionnelle du patient diabétique de type 2

Dans l'immense majorité des cas, le traitement proposé en 1^{ère} intention repose exclusivement sur la mise en œuvre de recommandations hygiéno-diététiques, à savoir l'adoption d'un régime alimentaire et d'une activité physique appropriée.

L'adjonction d'un traitement médicamenteux est seulement décidée lorsque les mesures non pharmacologiques n'ont pas permis d'obtenir les résultats escomptés.[60]

La diététique du diabète de type 2, dont les principes n'ont cessé d'évoluer au fil des années, est un élément capital du traitement. D'autant plus que les sujets atteints de diabète de type 2 présentent, pour la plupart, une surcharge pondérale de type androïde, voire une obésité.

Le régime alimentaire actuellement préconisé est d'ailleurs très similaire à celui que les nutritionnistes proposent au reste de la population.

Ce régime est globalement basé sur un apport glucidique normal avec une réduction plus ou moins modérée de l'apport calorique total, notamment grâce à la limitation des boissons alcoolisées et des graisses.

Les effets néfastes d'une alimentation déséquilibrée ne sont en effet plus à prouver dans l'apparition du diabète de type 2. [61,62]

I-1 Evolution des habitudes alimentaires

Les habitudes alimentaires des populations des pays industrialisés ont été bouleversées durant la 2^{nde} moitié du 20^{ème} siècle.

La ration calorique quotidienne a ainsi considérablement augmenté, alors que dans le même temps, les dépenses énergétiques ont été réduites.

La baisse des dépenses énergétiques s'explique par les conditions modernes de vie et de travail : développement des moyens de transport, chauffage des habitations et des lieux de travail, baisse de la pratique d'activités sportives,...

Parallèlement, on a pu observer un changement dans nos habitudes alimentaires : saut de repas, grignotage, émergence de la restauration rapide,...

Ces modifications alimentaires sont également qualitatives : consommation excessive de graisses (fromage, viandes grasses, charcuterie, sauces, plats préparés,...) et de sucres rapides au détriment des sucres lents et des fibres alimentaires.

D'autre part, la consommation de boissons alcoolisées en France, même si elle décroît régulièrement, demeure relativement élevée.[63]

Tous ces éléments contribuent à l'expansion de l'obésité dans toutes les tranches d'âge des sociétés occidentales. Ce problème de Santé publique prend désormais des proportions alarmantes, puisque des cas de diabète de type 2 ont été décrits aux Etats Unis et, plus récemment en Grande Bretagne, chez des patients d'une 20aine d'années. [64]

I-2 Recommandations nutritionnelles du diabète de type 2

Que ce soit sur le plan qualitatif ou quantitatif, ces recommandations sont semblables à celles s'adressant à un même sujet non diabétique de sexe, d'âge, de poids et d'activité physique comparables.

Les différences résident plutôt dans la répartition quotidienne des apports glucidiques ainsi que sur les apports d'un jour à l'autre, en fonction des résultats glycémiques observés et des traitements administrés. [61]

L'étape préliminaire à tout régime consiste en une enquête alimentaire du médecin après du patient pour évaluer ses apports et ses dépenses énergétiques, et connaître ses habitudes alimentaires.

La mise en place du régime doit s'accompagner initialement d'une véritable éducation diététique visant à enseigner les bases théoriques au patient, tout en lui donnant des conseils pratiques. Cette éducation sera réalisée par le médecin et sera appuyer par la consultation d'une diététicienne lors de l'initiation ou lors du suivi du régime, lors de consultations externes à son cabinet ou lors de rencontres dans des associations de diabétiques (ex : Réseau Diab44).

Le pharmacien, quant à lui, représentera l'interlocuteur de proximité, pouvant répondre aux différentes interrogations du patient concernant son régime. Il pourra également vérifier l'application des mesures hygiéno-diététiques demandées au patient et constater leur impact sur l'évolution de la maladie. [65]

L'ALFEDIAM (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) a en outre diffusé les recommandations sur les objectifs du traitement diététiques qui sont :

- assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté à chaque cas
- prévenir ou réduire les fluctuations glycémiques
- participer à la maîtrise des facteurs de risques cardiovasculaires notamment les dyslipidémies et l'hypertension artérielle
- réduire l'évolution des complications micro et macro angiopathiques [61]

2-1 Les apports énergétiques

La restriction calorique ne s'impose que chez le diabétique de type 2 en surcharge pondérale ou obèse (ce qui concerne plus de 80% des sujets diabétiques de type 2) c'est-à-dire par des valeurs d'IMC > à 25kg/m².

Cette réduction est d'autant plus recommandée que la répartition des graisses est de type androïde et qu'il existe des complications métaboliques et/ou cardiovasculaires. [66]

La réduction de l'excès pondéral a pour but d'abaisser les valeurs individuelles des divers facteurs de risques. Elles doivent cependant être réalisables et s'inscrire dans la durée.

Les objectifs de perte de poids varient d'un sujet à l'autre : dans la majorité des cas, une réduction pondérale de 5 à 15%, par rapport au poids maximal, constitue un objectif réaliste. Un objectif supérieur est envisageable si les moyens utilisés pour y parvenir ne menacent pas l'équilibre global du patient.

Mais, parfois, le seul objectif raisonnable est d'éviter l'aggravation de l'obésité.

La perte de poids se produit lorsque la balance entre apports et besoins énergétiques est négative. L'enquête alimentaire revêt ici toute son importance puisque c'est elle qui évalue les apports énergétiques, ceux-ci étant d'ailleurs souvent sous-estimés.

Les besoins énergétiques dépendent de l'activité physique, de la thermogénèse alimentaire et du métabolisme basal qui diffèrent en fonction du sexe, de l'âge et surtout de la masse maigre.

La réduction pondérale comprend 2 phases : une perte de poids progressive sur 6 mois environs, puis le maintien du poids corporel obtenu dans le temps.

Les régimes modérément restrictifs sont préférés à plusieurs titres :

- ils autorisent le maintien de la diversité alimentaire et donc une certaine convivialité
- en réduisant la fonte de la masse maigre, ils limitent le phénomène de rebond pondéral.
- ils présentent de meilleurs résultats à long terme.

En pratique, la restriction calorique consiste à :

- supprimer les erreurs évidentes portant généralement sur les graisses, les boissons alcoolisées, et les sodas sucrés
- réduire de 15 à 30% environ les apports ou bien conseiller des apports correspondant aux 2/3 des besoins énergétiques quotidiens. [61]

2-2 Les apports glucidiques

Contrairement aux idées reçues, les glucides doivent constituer une part importante de l'alimentation des diabétiques, qu'ils soient ou non en surpoids.

La ration calorique quotidienne doit comporter 40 à 55% de glucides, soit un apport de l'ordre de 180 à 220g par jour.

La proportion de ces glucides dans l'alimentation varie en fonction du profil clinique et métabolique, ainsi que des habitudes alimentaires du patient :

- dans un contexte associant obésité abdominale, hypertriglycéridémie et HDL cholestérol bas, les glucides devront représenter seulement 40% des calories totales.
- chez les sujets de poids normal, ayant une activité physique et un bilan lipidique normal, les glucides peuvent représenter jusqu'à 55% des calories totales. [67]

2 notions ont été introduites pour qualifier le pouvoir hyperglycémiant des divers aliments glucidiques :

- La rapidité de l'ascension glycémique après ingestion :

Ce paramètre est sous la dépendance de 2 facteurs :

- la vitesse de vidange gastrique : elle est diminuée par l'augmentation de la teneur en graisses, en protéines et en fibres alimentaires.
- l'accessibilité des glucides alimentaires aux enzymes digestives : celle-ci dépend de l'existence ou non d'une enveloppe fibreuse plus ou moins conservée par la préparation ainsi que par le mode de cuisson. [68]

- L'Index Glycémique (IG)

Il est défini par le rapport entre l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion d'un aliment glucidique et l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion d'une quantité équivalente de glucides de référence qui est le glucose. [69]

On peut ainsi distinguer 3 types d'aliments en fonction de leur IG :

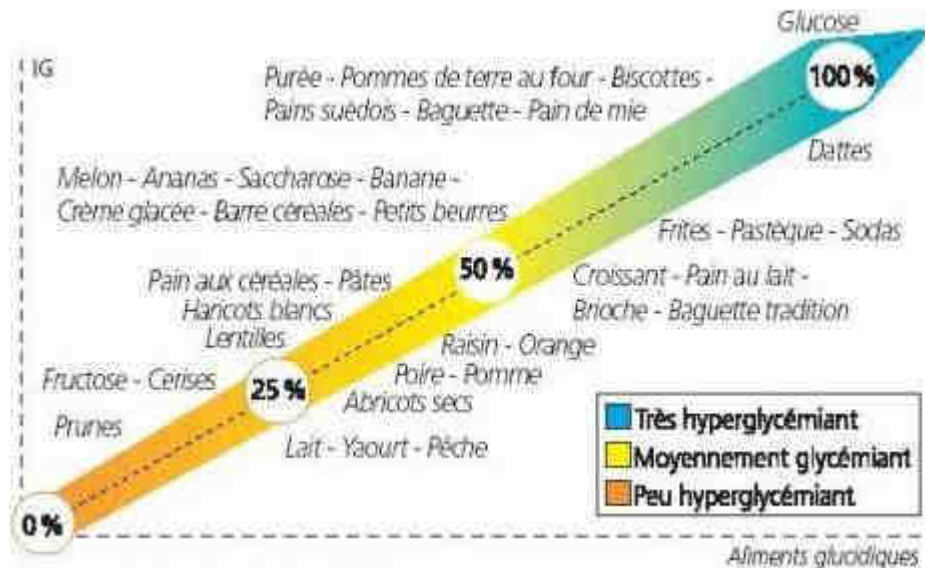


Figure 13 : la classification des aliments en fonction de leur index glycémique [70]

La connaissance de ces tables d'index glucidique est utile pour privilégier, lors d'un repas, les aliments dont l'IG est faible afin de réduire l'effet hyperglycémiant d'un repas. Les aliments à IG élevés ne doivent pas être proscrits, mais être limités et répartis sur l'ensemble des repas.

Ainsi, pour limiter l'effet hyperglycémiant excessif au cours d'un repas, quelques notions sont à rappeler au patient :

- privilégier l'absorption d'aliments à faible IG
- réserver la prise d'aliments à fort IG aux périodes de la journée où il y a un risque d'hypoglycémie (lorsque 2 repas sont éloignés) ou avant un effort physique
- répartir la prise de glucides sur la journée: au cours des 3 repas et au cours des collations s'il y en a. la proportion des glucides à chaque repas sera fonction de l'activité du patient et de son traitement.
- prendre des glucides (notamment ceux à IG élevé) plutôt au cours des repas mixtes (Glucides+Lipides+Protides)
- limiter l'apport quotidien en saccharose ajouté à 10% de la ration calorique quotidienne (ex : boissons sucrées, sucre de table, yaourts sucrés, friandises sucrées)
- éviter un apport inconsidéré de certains aliments à IG faible qui ont malgré tout une teneur en lipides exagérée (ex : le chocolat, les aliments et boissons dits « allégés », les pâtisseries industrielles)
- limiter les sodas du régime alimentaire sauf dans le cas de situations d'hypoglycémies

[71]

2-3 Les apports protéiques

Les apports protéiques sont primordiaux pour le maintien de la masse musculaire, la synthèse des enzymes et des hormones, et la fonction du système immunitaire.

Chez un sujet sain, l'apport quotidien recommandé en protéine est d'environ 0,8g/kg de poids idéal, soit 15% de l'apport calorique total quotidien. Dans les pays industrialisés, la consommation de protéine représente pourtant plus de 20% des apports totaux.

Il n'existe actuellement aucune étude scientifique permettant de justifier une modification de ces apports chez le diabétique de type 2 non compliqué. Cependant, l'efficacité démontrée des régimes hypoprotéidiques ($< 0,8\text{g/kg/jr}$) pour freiner la détérioration de la fonction rénale, chez le diabétique atteint de néphropathie, pourrait être un motif en faveur d'une modération des apports protéiques dans ce dernier cas. [72]

On retrouve les protéines dans de nombreux aliments d'origine animale et végétale. D'un point de vue qualitatif, ces sources de protéines ne sont cependant pas toutes équivalentes. En effet, les protéines animales présentent, dans l'ensemble, un index chimique plus élevé que les protéines végétales : autrement dit, les protéines animales apportent toutes (ou presque) les acides aminés essentiels alors que les protéines végétales sont beaucoup moins complètes. [61]

Toutefois, l'alimentation du diabétique de type 2 doit privilégier les protéines végétales aux protéines animales : en effet, ces dernières, en particulier les œufs et la viande rouge, sont associées à des quantités élevées de cholestérol et de graisses saturées.

Ainsi, parmi les protéines végétales, on conseille le soja -contenant les protéines végétales à index chimique le plus élevé- et les légumineuses, d'autant plus que leur pouvoir hyperglycémiant est faible.

Parmi les sources animales, les volailles, le porc, le jambon dégraissé et surtout le poisson sont à privilégier car à la fois source maigre de protéines et/ou contenant des oméga 3 à longue chaîne.

2-4 Les apports lipidiques [73]

Le diabétique de type 2 présente un risque de maladies cardiovasculaires 2 à 4 fois plus élevés qu'un sujet non diabétique. C'est la raison pour laquelle son alimentation doit être peu athérogène et peu thrombogène, en limitant globalement les calories lipidiques et en privilégiant certains lipides. [61]

Les lipides sont composés des phospholipides, du cholestérol et des triglycérides qui sont la forme majoritaire. Ces derniers contiennent différents types d'acides gras :

- **acides gras saturés** représentés par l'acide palmitique et l'acide stéarique (ex : beurre, lait)
- **acides gras mono-insaturés** représentés par l'acide oléique contenu dans l'huile d'olive, l'huile d'arachide et l'huile de colza.
- **acides gras poly-insaturés** comprenant les acides gras de la série *n-3* comme l'acide α linoléique, apporté par les poissons et mammifères marins, et les acides gras de la série *n-6* comme l'acide linoléique contenu dans les huiles de soja, de tournesol, de maïs et de pépins de raisins.

2-4-1 Les acides gras saturés

Ils sont responsables de l'insulinorésistance et de complications dégénératives par leur pouvoir athérogène.

L'acide palmitique possède un pouvoir athérogène supérieur à celui de l'acide stéarique. Cependant, les aliments riches en graisses saturées ont une teneur plus élevée en acide palmitique qu'en acide stéarique. [74]

Les recommandations préconisent de réduire les apports en graisses saturées à un niveau inférieur à 10%. Cette restriction a également pour avantage de réduire l'apport en cholestérol car cholestérol et graisses saturées sont en général apportés par les mêmes aliments.

- En pratique

Pour réduire ses apports en graisses saturées, le patient diabétique pourra remplacer les produits laitiers normaux par des équivalents écrémés ou demi-écrémés, en remplaçant les viandes grasses par des viandes maigres, en favorisant la consommation de poissons, en évitant les fritures et l'adjonction de graisses saturées dans les plats cuisinés comme le beurre.

2-4-2 Les acides gras poly-insaturés

Ils participent à la prévention des complications dégénératives macrovasculaires par leurs effets hypocholestérolémiant (série n-6), hypotriglycéridémiant et antithrombogène (série n-3)

- En pratique

On conseillera un apport régulier d'huile de tournesol, de maïs et de pépins de raisins tout en restant dans les limites du raisonnable (10-15g/jr d'AG de la série n-6).

On conseillera également une consommation régulière de poissons gras et d'huiles végétales (colza, noix, soja) (AG de la série n-3).

2-4-3 Les acides gras mono-insaturés

Ces acides gras permettent une diminution du LDL cholestérol et du cholestérol total sans baisse du HDL cholestérol.

- En pratique

L'acide oléique est largement réparti dans l'alimentation mais son apport peut être assuré de manière quasi élective par l'huile d'olive ou, à défaut, par d'autres huiles végétales (ex: arachide).

2-5 Les apports en fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des polysaccharides qui se retrouvent exclusivement dans les aliments d'origine végétale. Elles sont résistantes à l'action des enzymes digestives libérées dans l'intestin grêle et sont plus ou moins dégradées en acides gras par la flore intestinale au niveau du colon.

On peut les classer en 2 groupes :

- **les fibres solubles** : elles ont un fort pouvoir de rétention d'eau et régularisent le transit intestinal de façon douce.

Elles se retrouvent principalement dans les fruits, les légumes et certaines céréales (ex : avoine).

- les fibres insolubles : ayant un pouvoir moins important de retenir l'eau.

On les retrouve majoritairement dans les céréales complètes (riz complet, pâtes complètes) et leurs dérivés (pain complet, ...), dans le son de blé et les légumes secs.

Les fibres alimentaires revêtent une importance encore plus grande chez le diabétique par leur action dans le ralentissement de la vidange gastrique, de la dégradation des amidons et donc de l'absorption des sucres simples.

Leur apport dans l'alimentation permet ainsi la diminution des pics hyperglycémiques post prandiaux.

Les apports recommandés par l'ALFEDIAM chez le diabétique ne diffèrent pas de ceux de la population générale : 25 à 30g/jr.

L'ANAES plébiscite une alimentation riche en fibres alimentaires surtout de type soluble. En revanche, une supplémentation en fibres, sous quelle que forme que ce soit, n'est pas recommandée. [75]

2-6 La consommation d'alcool [76]

Les effets métaboliques de l'alcool ont un retentissement particulier chez le diabétique. En effet, l'alcool est responsable :

- de la survenue d'hypoglycémies lors de sa consommation à jeun. Cet effet est d'autant plus sévère que les réserves hépatiques en glycogène sont faibles (ex : sujets dénutris, éthyliques) ou lorsque le patient est traité par insuline ou antidiabétiques oraux.
- d'une augmentation de la sécrétion d'insuline en présence de glucides (ex : consommation d'alcool+ sodas)
- de l'augmentation de l'insulinorésistance
- d'une hypertriglycémie, parfois sévère.

- En pratique

Les boissons alcoolisées sont autorisées chez le patient diabétique de type 2 mais sous 3 conditions :

- une consommation modérée de 20g d'alcool par jour soit 2 verres
- au cours d'un repas pour éviter la survenue d'hypoglycémie
- prise en compte de l'apport calorique correspondant (7kcal/g d'alcool)

2-7 Place des édulcorants et des produits alimentaires allégés

Les progrès de l'industrie agroalimentaire offrent une grande variété de produits dont la composition a été modifiée pour en limiter le contenu en glucides, en lipides ou en calories.

- Les édulcorants [61,76]

Ils sont divisés en 2 groupes selon leur charge calorique :

- les **édulcorants caloriques**, tels que le fructose ou les polyols (sorbitol, mannitol, xylitol, lactitol, maltitol) dont la valeur énergétique est de l'ordre de 2 à 3 kcal/jr.

- les **édulcorants acaloriques**, comme l'aspartam, la saccharine, l'acesulfame de potassium et le sucralose, appelés aussi édulcorants intenses en raison de leur pouvoir sucrant élevé. Ils ont également un pouvoir non cariogène démontré.

En dépit de controverses, il semble que l'innocuité de ces édulcorants, aux concentrations fixées par la législation communautaire européenne, soit totale à la condition d'une consommation raisonnable.

- cas particulier de la **Stevia** : c'est un agent édulcorant extrait d'une plante d'Amérique du sud, la Stevia rebaudiana. Cet édulcorant végétal possède un pouvoir sucrant environ 300 fois plus puissant que celui du sucre naturel. Son utilisation comme édulcorant est autorisée en France depuis 2009.

La dose journalière acceptable est de 4mg/kg. [77]

L'ANAES autorise l'utilisation des édulcorants, de préférence acalorique, employés aux doses usuelles recommandées, chez le diabétique de type 2. [75]

- Les produits allégés

L'utilisation des produits allégés chez le diabétique de type 2 est favorable à condition que la charge calorique de l'aliment ne soit pas augmentée. Ce qui est souvent le cas pour garder la texture et le goût. C'est le cas, par exemple, pour le chocolat allégés en sucres dont le saccharose a été remplacé par des édulcorants de synthèse mais, surtout, dont la teneur en cacao (donc de lipides) a été augmentée pour garder sa texture onctueuse. Le produit contient donc moins de glucides que l'original mais il est tout aussi calorique.

Le patient devra donc apprendre à lire les étiquettes des produits allégés, les comparer avec les étiquettes des produits classiques et ainsi privilégier des produits allégés en glucides et en lipides. [cf tableau III]

On gardera néanmoins à l'esprit le risque d'effet de leurre qui est la surconsommation de ce type de produits allégés. [61]

Produit classique (pour 100g de produit)	Produit allégé (pour 100g de produit)
<i>Fromage classique :</i> - calories : 272 calories - lipides : 20 g - glucides : traces	<i>Fromage allégé :</i> - calories : 194 cal - glucides : 10g - lipides : traces
<i>Compote classique :</i> - calories : 92 cal - lipides : 0,3 g - glucides : 22 g	<i>Compote allégé :</i> - calories : 72 cal - lipides : 0,3 g - glucides : 17 g
<i>Chocolat classique :</i> - calories : 500 cal - lipides : 28,3 g - glucides : 55,2 g	<i>Chocolat allégé :</i> - calories : 510 cal - lipides : 43,6 g - glucides : 33,9 g

Tableau III : comparaison étiquettes de produits classiques et de produits dits « allégés » extrait du bulletin d'information agroalimentaire disponible sur le site www.imist.fr, mis à jour en avril 2011

2-8 Les apports en micronutriments

Une alimentation équilibrée et diversifiée assure une couverture des besoins en vitamines, sels minéraux et oligoéléments chez le sujet diabétique.

Dans certaines situations particulières, il convient toutefois d'envisager, soit des réductions de consommation, soit des suppléments :

- en cas d'hypertension artérielle, les apports en sodium doivent être réduits à 3 ou 4g/jr (consommation actuelle en France : 10 à 15g/jr)
- chez les insuffisants rénaux et /ou traités par des médicaments hyperkaliémiques, on conseillera une diminution des apports en potassium (ex : légumes secs, choux, épinards, avocats, artichauts,...)
- dans le cadre de régime hypocalorique ou trop riche en acides gras polyinsaturés, il peut être envisagé une supplémentation vitaminique, notamment en vitamines anti-oxydantes dans ce dernier cas.
- pour la protection de la rétine, des compléments alimentaires à base de caroténoïdes particuliers (lutéine, xanthine) sont conseillés.
- en cas de neuropathie, un apport élevé en vitamines du groupe B (notamment B1 et B6) est aussi recommandé.
- les apports conseillés en sélénium (propriétés anti-oxydantes) ou en chrome (action sur le métabolisme glucidique) sont difficiles à évaluer. En général, les besoins sont largement couverts par une alimentation équilibrée. [78]

2-9 Conseils pratiques

La réduction calorique n'est pas toujours nécessaire, des conseils simples peuvent être suffisants pour corriger les erreurs alimentaires :

- ✓ équilibre des 3 principaux repas en gardant un apport nutritionnel mixte (Glucides+Lipides+Protides)
- ✓ proposer des collations pour éviter le grignotage
- ✓ diminuer la fréquence et/ou la quantité des aliments riches en graisses saturées :
 - diminuer la consommation des viandes grasses au profit des viandes maigres
 - augmenter la fréquence de la consommation de poissons
- ✓ remplacer les laitages entiers par des écrémés ou des demi-écrémés
- ✓ pour la cuisson, préférer les matières grasses d'origine végétale riches en acides gras mono-insaturés (olive, arachide, colza) ou poly-insaturés (tournesol, pépin de raisins, maïs) au détriment des acides gras saturés
- ✓ éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas
- ✓ répartir la consommation de glucides entre les différents repas (cf partie 3 « Mon diabète au quotidien » - Repas type) :
 - *matin* : féculents ou pain
 - *midi et soir* : féculents et pain
 - 2 à 3 fruits par jour répartis entre les différents repas
- ✓ favoriser les glucides à IG bas (pâtes, riz, légumes secs)
- ✓ le pain doit faire partie de l'alimentation des diabétiques, à condition de le répartir entre les différents repas : 1/6 de baguette midi et soir et le matin si pas d'apport de féculents
- ✓ proscrire les boissons sucrées sauf en cas d'hypoglycémie
- ✓ proposer l'utilisation d'édulcorants et la consommation de boissons édulcorées
- ✓ manger des aliments riches en fibres solubles à chaque repas :
 - fruits : pommes, oranges, pamplemousse, poire
 - légumes : haricots vers, pois, carottes, asperges, choux
 - céréales : avoine
 - légumes secs
- ✓ la consommation d'alcool doit être raisonnable (2verres/jr) et doit se faire au cours d'un repas.

II- Prise en charge thérapeutique

Comme nous l'avons vu précédemment, les mesures hygiéno diététiques -comprenant une réduction pondérale, un équilibre alimentaire et de l'activité physique- sont la base du traitement du diabète de type 2. Cependant, la difficulté de suivre au quotidien ces mesures ainsi que l'aggravation progressive et naturelle de la maladie nécessitent, après quelques mois ou années, la mise en place d'un traitement médicamenteux.

A ce jour, les médecins disposent de plusieurs catégories de médicaments hypoglycémiants :

- ceux qui stimulent l'insulinosécrétion : les *Sulfonylurés* et les *Glinides*
- ceux qui potentialisent l'action de l'insuline sur les tissus cibles : les *Biguanides* et les *Glitazones* (arrêt de commercialisation)
- ceux qui agissent sur l'absorption du glucose : les *inhibiteurs de l' α glucosidase*
- l'*Insuline*, qui peut représenter une alternative aux médicaments oraux ou leur être associée
- enfin de nouvelles molécules viennent enrichir l'arsenal thérapeutique comme les *inhibiteurs de la DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) ou incrétinomimétiques* et les *analogues du GLP1 (glucagon like peptide)*.

II-1 Les médicaments augmentant l'insulinosécrétion [79,80]

1-1 Les Sulfonylurés (Sulfamides hypoglycémiants ou SH)

- Mécanisme d'action [cf figure 14]

Ils agissent en stimulant la sécrétion pancréatique de l'insuline, par action directe sur les cellules β .

Cela s'explique par la réduction de la perméabilité membranaire au Potassium des cellules β . Cela entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire qui conduit à l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant.

L'influx de Calcium provoque la migration des vésicules d'insuline vers la membrane plasmique et leur exocytose.

En terme d'efficacité, cette classe thérapeutique est comparable à la metformine, en abaissant le taux d'hémoglobine glyquée d'environ 1,5 points de pourcentage.

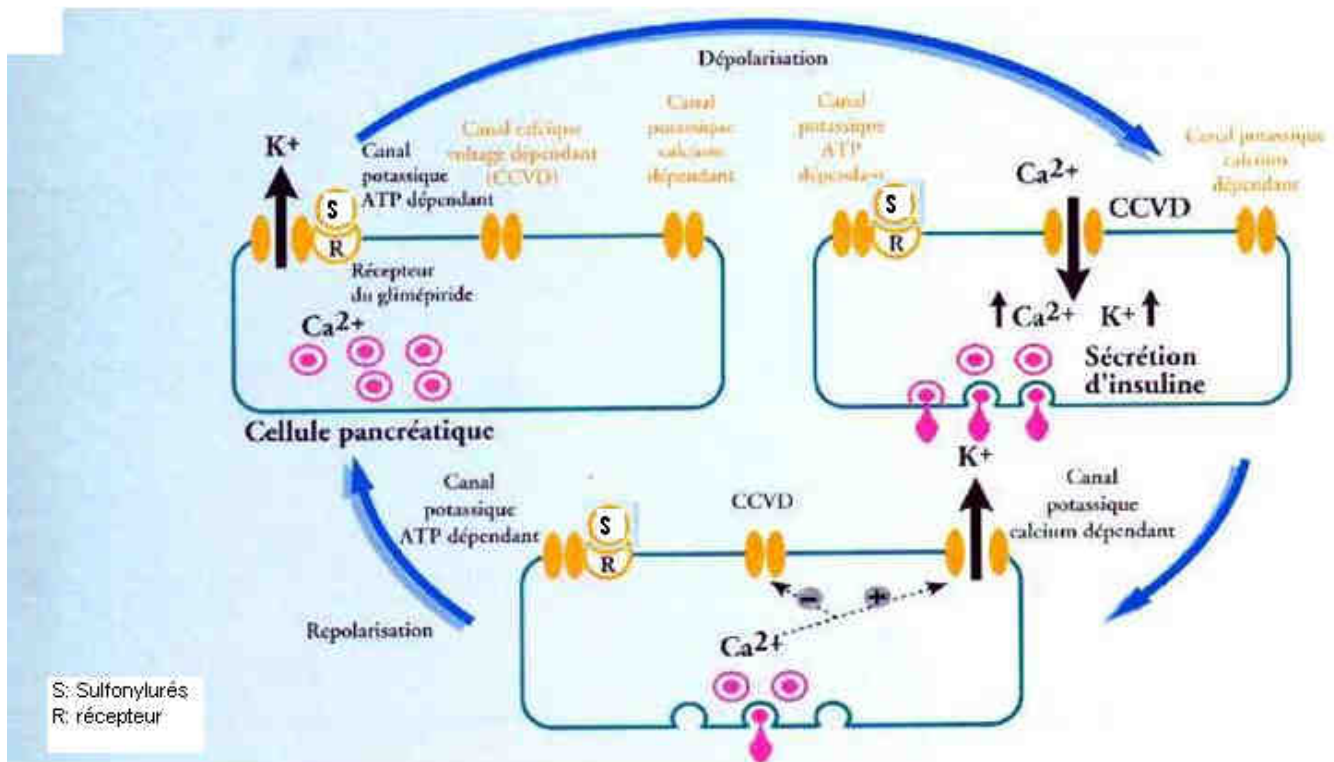


Figure 14 : mécanisme d'action des Sulfonylurés [81]

- Effets indésirables
 - **Hypoglycémie** : elle représente l'effet indésirable le plus fréquent. 75% des hypoglycémies surviennent après 75 ans et l'on observe 5 à 10% de décès et 5 à 10% de séquelles cérébrales.
Le risque d'hypoglycémie apparaît lié aux caractéristiques pharmacocinétiques des molécules. Les SH à durée d'action longue constituent un risque d'hypoglycémie prolongée, en particulier avec les molécules de 1^{ère} génération comme la Carbutamine (GLUCIDORAL®) qui a une durée d'action comprise entre 24 et 60H.
Les sujets âgés et les patients avec une insuffisance rénale sont les plus exposés aux accidents hypoglycémiques.
Ces hypoglycémies ont généralement lieu à distance des repas.
 - **Prise de poids** : fréquemment on observe une prise de poids de l'ordre de 2 à 3kg. Elle est due à une hyperstimulation de l'insulinosécrétion.
 - leur forte liaison aux protéines plasmatiques entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses (AINS, autres Sulfamides, Fibrates)
- Contre-indications
 - sujets de plus de 65 ans (pour les molécules à très longue durée d'action)
 - association au Miconazole, responsable d'hypoglycémies sévères
 - allergies
 - diabète insulino-dépendant
 - insuffisance rénale sévère
 - insuffisance hépatocellulaire
 - sujets éthyliques
 - grossesse et allaitement

- Conseils

Cette classe d'antidiabétiques oraux sera conseillée juste avant ou au moment des repas pour éviter le risque d'hypoglycémie, sauf pour les sulfamides à libération prolongée comme le glipizide ou le gliclazide (de moins en moins prescrits) pour lesquels la prise de comprimés s'effectue en une fois le matin au petit déjeuner.

De plus, le saut d'un repas conditionnera l'absence de prise du médicament pour éviter l'hypoglycémie.

Pour prévenir cet effet indésirable, le pharmacien s'assurera que le patient connaisse les signes d'une hypoglycémie et la conduite à tenir en d'une baisse importante de la glycémie.

Il pourra également lui conseiller d'avoir toujours 3 morceaux de sucre sur lui.

Il devra également rappeler au patient de ne pas prendre son médicament en cas d'oubli.

- Spécialités [tableau IV]

	Spécialité	DCI	demi-vie plasmatique	Durée d'action
sulfamide de 1 ^o génération	Glucidoral®	carbutamide	4-5 h	plusieurs jours
sulfamide de 2 ^o génération	Daonil faible ®	glibenclamide	5-10 h	≥24h
	Hémi-Daonil®	glibenclamide	5-10 h	≥24h
	Miglucon®	glibenclamide	5 h	≥24h
	Daonil®	glibenclamide	5-10 h	≥24h
	Euglucon®	glibenclamide	5 h	≥24h
	Glutril®	glibomuride	8 h	≥24h
	Diamicron®	gliclazide	6-12 h	≥24h
	Glibénèse®, Minidiab®	glipizide	2-4h	< 24h
	Ozidia®	glipizide	2-4h	≥24h
	Amarel®	glimepiride	5-8h	=24h

Tableau IV : spécialités de la famille des Sulfamides [82]

1-2 Les Glinides [79,80]

- Mécanisme d'action

Comme les SH, les Glinides stimulent la sécrétion d'insuline, mais ils se lient sur un site différent.

Ils ont une $\frac{1}{2}$ vie plus courte et doivent donc être administrés plus fréquemment, soit 3 fois par jour, avant les repas.

En France, seul le Répaglinide est commercialisé. Il est presque aussi efficace que la metformine ou les SH, en abaissant HbA1c d'environ 1,5 points.

- Effets indésirables

- **hypoglycémie** : elle est le principal effet secondaire de cette classe. Malgré une action plus brève, la fréquence des hypoglycémies est assez proche de celle des SH.

- Les autres effets secondaires, troubles gastro intestinaux ou réactions cutanées sont rares.

- Contre- indications

- hypersensibilité

- diabète insulino-dépendant

- acido-cétose métabolique

- insuffisance rénale/ hépatique sévère

- association avec des Fibrates ou des Sulfamides hypoglycémisants

- grossesse et allaitement

- Conseils

La prise sera conseillée en général 15 min avant le repas, mais elle pourra être effectuée immédiatement avant et jusqu'à 30 min avant les 3 repas.

Enfin, comme avec les SH, lorsque le patient saute un repas, il ne prendra pas le comprimé de Répaglinide.

- Spécialité [cf tableau V]

	Spécialité	DCI	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Glinide	NOVONORM	Répaglinide	1H	4 à 6H

Tableau V : spécialité de la famille des Glinides [83]

II- 2 Les nouvelles molécules : les incrétinomimétiques [79,80]

2-1 L'effet incrétine [cf figure 15] [84]

Comme nous l'avons vu dans le chapitre « Physiopathologie », l'augmentation du glucose sanguin serait le stimulus principal de la sécrétion d'insuline. Mais il a été démontré que des hormones, appelées gluco-incrétones, agissent en potentialisant l'effet du glucose sur les cellules β du pancréas.

Ce sont des hormones digestives, libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal en réponse à la prise d'un repas.

Ces hormones sont principalement le **GIP** (Glucose dependent insulintropic peptide) et le **GLP1** (Glucagon like peptide 1).

Elles se lient à des récepteurs spécifiques au niveau des cellules β pancréatiques.

L'effet insulinothrique de ces hormones n'est observé qu'en présence de concentrations de glucose égales ou supérieures à la glycémie normale.

D'autres effets sont observés sur le pancréas comme l'activation de la néosynthèse d'insuline et le contrôle positif sur la prolifération des cellules β .

Chez le diabétique de type 2, la sécrétion de GLP1 est réduite mais les cellules β restent sensibles à l'hormone. De plus, la GLP1 exerce des effets intéressants, en particulier le ralentissement de la vidange gastrique, l'inhibition de la sécrétion de glucagon et un effet satiétogène.

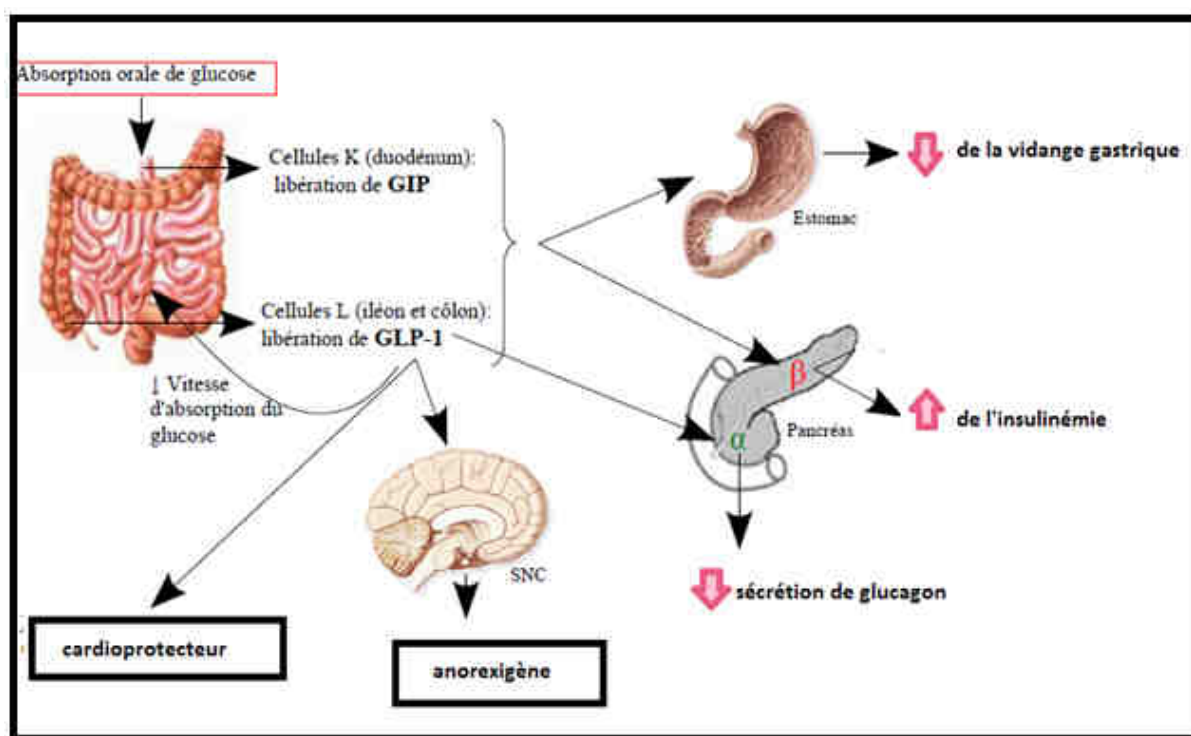


Figure 15 : Principaux effets physiologiques des incrétines [85]

Toutes ces propriétés font de ce peptide un excellent candidat pour le traitement du diabète de type 2.

Toutefois, certaines contraintes peuvent limiter son utilisation : l'administration intraveineuse et la $\frac{1}{2}$ vie extrêmement courte due à sa dégradation dans la circulation par l'enzyme DPP4 (Dipeptidyl peptidase IV).

- Deux approches sont utilisées pour contourner le problème :
- la production d'analogues au GLP1 insensibles à la DPP4
 - la production d'inhibiteurs compétitifs de l'enzyme DPP4

2-2 Les analogues du GLP 1

Pour l'instant, les seuls représentants de cette classe thérapeutique sont l'exenatide (BYETTA) et le liraglutide (VICTOZA) tous deux utilisés par voie injectable.

- Propriétés

Ils diminuent de façon significative le taux d'HbA1c, la glycémie à jeun et la glycémie post prandiale.

Ils régulent également la vidange gastrique et induisent une perte de poids par une augmentation de la sensation de satiété.

- Effets indésirables

- **troubles digestifs**, en particulier les nausées (10 à 30%) sont les effets secondaires les plus fréquents surtout lors des 1ères semaines de traitement.

Il est donc conseillé d'augmenter la posologie progressivement à l'instauration du traitement.

- Contre-indications

- La principale contre-indication est l'hypersensibilité

- Conseils

Pour le BYETTA :

- la posologie est de 2 injections espacées d'au moins 6 H
- l'injection doit se faire en sous-cutané, 60 min avant un repas.

Pour le VICTOZA :

- l'injection s'effectue 1 fois par jour, quelque soit le moment de la journée et indépendamment des repas.

Pour les deux spécialités :

- en cas d'oubli d'une injection, le traitement sera continué par l'injection suivante
- les zones d'injection sont les mêmes que celles de l'insuline
- le pharmacien s'assurera également que la technique d'injection a été correctement enseignée.
- il rappellera la conservation entre 2 et 8 °C et une conservation à température ambiante pendant un maximum d'un mois après son ouverture.

2-3 Les inhibiteurs de la DPP4 ou incrétino modulateurs

Les deux représentants de cette classe sont la sitagliptine (JANUVIA et XELEVIA) et la vidagliptine (GALVUS).

Ils ont pour intérêt d'être pris par voie orale.

- Effets indésirables

La tolérance des gliptines s'est révélée excellente dans tous les essais, en particulier en ce qui concerne les troubles digestifs, les risques d'hypoglycémie et la prise de poids.

- Conseils

Pour cette classe thérapeutique, la posologie est simple : 1cp 1fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Cependant, pour un meilleur contrôle glycémique, une prise au même moment chaque jour est à privilégier.

II-3 Les médicaments qui potentialisent l'action de l'insuline sur les tissus cibles [79,80]

3-1 La metformine (seul représentant des Biguanides)

- Mécanisme d'action [cf figure 16]

Le metformine permet de réduire voire de normaliser la glycémie, et ce indépendamment du poids du patient, de son âge et de l'ancienneté de son diabète.

De plus, c'est le seul médicament à avoir fait preuve en monothérapie d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2.

Trois mécanismes principaux sont impliqués dans son mode d'action :

- la diminution de la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse.

- au niveau musculaire, il y a une augmentation de la sensibilité à l'insuline ; cet effet ne s'exprime qu'en présence d'insuline et d'une hyperglycémie.

- amélioration de la stéatose hépatique en inhibant la synthèse des lipides et en augmentant l'oxydation des acides gras.

Elle stimule également la synthèse intra cellulaire du glycogène et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose.

En règle générale, la metformine en monothérapie abaisse le taux d'HbA1c d'environ 1,5 point.

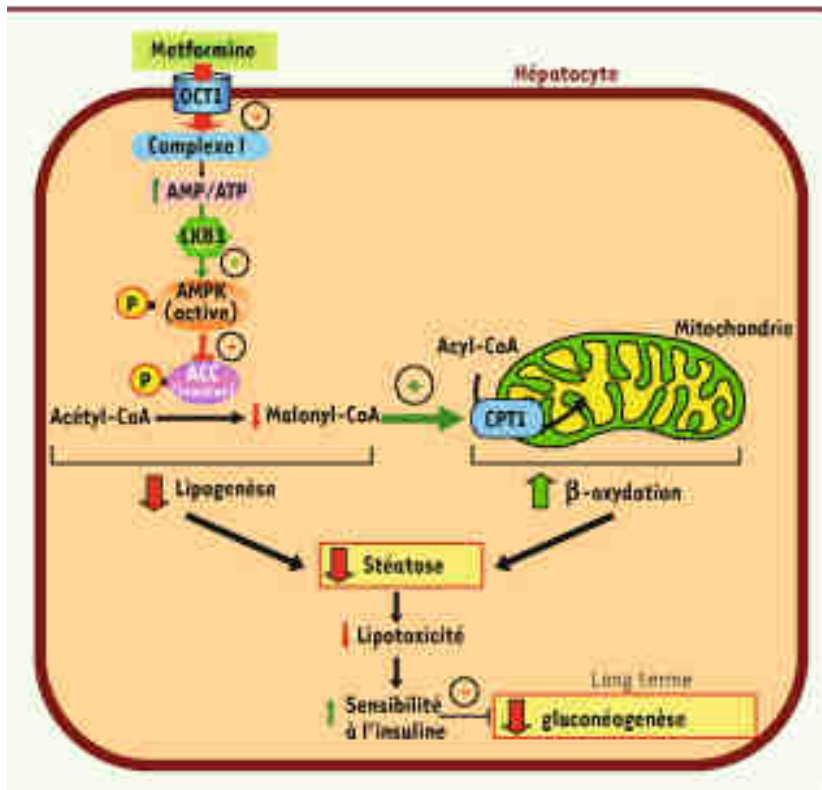


Figure 16: mécanisme d'action de la metformine [86]

- Effets indésirables

- **troubles digestifs** : ce sont les effets secondaires les plus fréquents (5 à 20%) : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées. Ils sont souvent transitoires.
- **carence en Vitamine B12** : cette carence est due à une diminution de l'absorption intestinale de la Cobalamine (Vit B12) lors des traitements prolongés. Cela nécessite un dosage en cas de troubles évoquant une carence (ex : anémie).
- **acidose lactique** : c'est le principal risque des Biguanides. Elle est exceptionnelle mais mortelle dans 30 à 50% des cas. Elle est favorisée par l'insuffisance rénale, hépatique, par l'intoxication éthylique, l'hypoxie, ou un surdosage. Ceci explique un certain nombre de contre-indications avec cette molécule.

- Contre-indications

- Insuffisance rénale
- acido cétose diabétique
- traitement isolé du diabète insulino-dépendant
- pathologie aiguë ou chronique susceptible d'entraîner une hypoxie tissulaire sévère
- alcoolisme
- arrêt du traitement 2 jours avant et après une anesthésie générale ou une opacification intra-vasculaire
- grossesse et allaitement

- Conseils

La prise de metformine se fera au milieu ou en fin de repas pour éviter les troubles digestifs. L'instauration du traitement se fera progressivement et le pharmacien rassurera le patient sur le fait que ces effets secondaires s'estompent en général au bout de 15 jours de traitement.

De plus, il informera le patient de la nécessité d'interrompre son traitement :

- en cas de signes prémonitoires d'acidose lactique
- 48h avant et après toute anesthésie générale ou examen radiologique avec injection de produits de contraste.

- Spécialité [cf tableau VI]

	Spécialité	DCI	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Biguanides	GLUCOPHAGE	Metformine	4H	≈24H

Tableau VI : spécialité de la famille des Biguanides [87]

II-4 Les médicaments qui agissent sur l'absorption du glucose [79,80]

4-1 Les inhibiteurs de l' α glucosidase

- Mécanisme d'action [cf figure 17]

Les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides puis par les α glucosidases en monosaccharides. Seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale.

Les inhibiteurs des α glucosidases inhibent le dernier stade de la digestion des sucres.

Ceux-ci ne pouvant être absorbés, ils continuent leur passage dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatils ou sont éliminés dans les selles.

Cette famille d'hypoglycémiantes a donc pour objectif de réduire les hyperglycémies post prandiales.

Ils sont moins efficaces que la metformine ou les Sulfonylurés puisque la réduction du taux d'HbA1c n'est que de 0,5 à 0,8%.

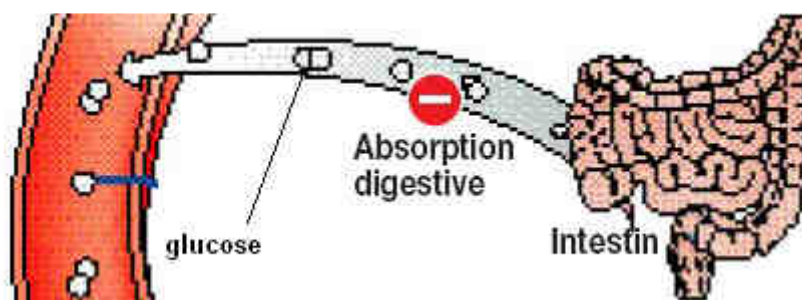


Figure 17 : mécanisme d'action des inhibiteurs de l' α glucosidase [88]

- Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont :

-**les troubles digestifs** : flatulences, météorismes, diarrhées, inconfort abdominal.

Ces effets peuvent être minimisés par une posologie progressive, permettant à la flore bactérienne intestinale de s'adapter au traitement.

- Contre-indications

- hypersensibilité
- Insuffisance rénale sévère
- maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption
- ulcération colique
- maladies inflammatoires du colon
- hernie intestinale majeure
- antécédent de syndrome sub-occlusif
- grossesse et allaitement
- âge < 15ans

- Conseils

Pour cette classe médicamenteuse, la prise s'effectue avec la 1^{ère} bouchée du repas, pour une efficacité optimale.

Lors d'associations, La posologie des autres antidiabétiques est à diminuer, car un risque d'augmentation de leur effet hypoglycémiant est à craindre.

En cas, d'hypoglycémie, il faudra administrer du glucose et non du saccharose puisque ce dernier ne sera pas assimilé. (ex : comprimés de glucose **BD**)

- Spécialités [cf tableau VII]

	Spécialités	DCI	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Inhibiteurs α glucosidase	GLUCOR	Acarbose	2 à 4H	8 à 12H
	DIASTABOL	Miglitol	2 à 3H	8 à 12H

Tableau VII : spécialités de la famille des inhibiteurs de l' α glucosidase [89]

II-5 L'insuline [79,80,90]

L'insuline est la plus ancienne thérapeutique disponible concernant le diabète et, par conséquent, le traitement avec lequel l'expérience clinique est la plus importante.

Chez le diabétique de type 2, l'objectif de l'insulinothérapie est de suppléer au déficit de la production endogène d'insuline.

Elle est également la plus efficace dans la réduction de la glycémie. En effet, l'insuline peut, lorsqu'elle est utilisée à des doses adéquates, diminuer n'importe quel niveau d'hémoglobine glyquée afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

L'insuline a également des effets bénéfiques sur le taux d'HDL cholestérol et de triglycérides.

5-1 Les différents types d'insulines [cf tableau VIII]

Il existe 2 types d'insulines en France, les insulines dites « **humaines** » (de séquence humaine obtenue par génie génétique) et les « **analogues de l'insuline** » dont la séquence a été modifiée, soit pour permettre une résorption plus lente et plus prolongée (les analogues lents), soit pour assurer une diffusion immédiate (les analogues rapides).

Pour les **insulines humaines**, on distingue :

- les insulines rapides (délai de 20 à 30 min)
- l'insuline intermédiaire ou NPH dont la durée d'action est d'au moins 12H avec 2 injections par jour
- les mélanges de rapide et d'intermédiaire dans des proportions variables.

Pour les **analogues d'insulines**, on distingue :

- les analogues rapides (délai d'environ 15min) et leur durée d'action est plus courte que celle des insulines rapides.
- les analogues lents qui, à la différence de l'insuline NPH, n'ont pas un pic d'action (risque d'hypoglycémie) et n'ont pas de risque d'hyperglycémie matinale, fréquente avec l'insuline NPH.
- les mélanges d'analogues rapides et d'intermédiaires.

Type d'insuline (marque)	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insulines prandiales (bolus)			
Analogues de l'insuline à action rapide (limpides) • Insuline aspart (NovoRapid) • Insuline lispro (Humalog) • Insuline glulisine (Apidra)	10 à 15 min 10 à 15 min 10 à 15 min	1 à 1,5 h 1 à 2 h 1 à 1,5 h	3 à 5 h 3,5 à 4,75 h 3 à 5 h
Insulines à courte durée d'action (limpides) • Humulin-R • Novolin ge Toronto	30 min	2 à 3 h	6,5 h
Insuline inhalable	10 à 20 min	2 h	6 h
Insulines basales			
Insulines à action intermédiaire (troubles) • Humulin-N • Novolin ge NPH	1 à 3 h	5 à 8 h	Jusqu'à 18 h
Analogues de l'insuline à action prolongée (limpides) • Insuline détémir (Levemir) • Insuline glargine (Lantus)	90 min	Sans objet	Jusqu'à 24 h (glargine : 24 h, détémir : 16 à 24 h)
Insulines prémélangées			
Insulines régulière et NPH prémélangées (troubles) • Humulin 30/70 • Novolin ge 30/70, 40/60, 50/50	Un flacon ou une cartouche contient un pourcentage fixe d'insuline à action rapide ou à courte durée d'action et un pourcentage fixe d'insuline à action intermédiaire.		
Analogues de l'insuline prémélangés (troubles) • Insuline aspart biphasique (NovoMix 30) • Insuline lispro/lispro protamine (Humalog Mix25 et Mix50)			

Tableau VIII : Les différents types d'insulines [91]

5-2 Effets indésirables

- Risque d'hypoglycémie

Chez le diabétique de type 2, ce risque est relativement limité. Les données disponibles montrent qu'il est peu différent de celui observé sous Sulfamides.

- Prise de poids

La prise de poids est retrouvée dans la plupart des études. En 3 à 12 mois, elle est en moyenne de 6 kg ; elle est plus marquée au cours des premiers mois et se ralentit par la suite.

La prise de poids est corrélée à la dose quotidienne d'insuline. Ainsi, un schéma thérapeutique en multi injections entraîne une prise de poids plus marquée.

Ceci s'explique par son action anabolisante sur le métabolisme lipidique et protidique entraînant une prise de poids essentiellement constituée de masse grasse.

Par conséquent, la mise en place d'insulinothérapie doit être accompagnée d'un renforcement des mesures hygiéno-diététiques.

- lipodystrophie au point d'injection

- Contre-indications

Il est à noter que si une insulinothérapie est nécessaire, il n'y a pas de contre-indications (hormis l'hypoglycémie).

Néanmoins, l'alcool et le danazol sont déconseillés en association avec l'insuline.

Il faut également utiliser avec précaution les médicaments hyperglycémisants (corticoïdes, neuroleptiques à fortes doses, progestatifs à fortes doses, adrénaline injectable) ou les médicaments hypokaliémisants (amphotéricine B en IV, corticoïdes, diurétiques, laxatifs stimulants).

- Conseils

Le plus grand inconvénient de l'insuline est son mode d'administration. En effet, elle est injectée par voie sous-cutanée, et nécessite de nombreuses précautions d'emploi.

Le pharmacien est un interlocuteur de choix pour donner les conseils nécessaires à la sécurité et à la bonne utilisation du matériel d'injection mais aussi pour une efficacité thérapeutique afin d'assurer une bonne observance.

Il devra rassurer le patient pour lequel, le passage à l'insuline est synonyme de contraintes et d'aggravation de sa maladie. En effet, au niveau de la stratégie thérapeutique, l'introduction de l'insuline s'effectue lorsque l'association des règles diététiques, de l'activité physique et les différentes thérapeutiques par voie orale ne permettent plus d'atteindre les objectifs glycémiques.

L'éducation du patient à l'insulinothérapie peut être effectuée avec l'encadrement d'une équipe médicale au sein d'un service d'endocrinologie à l'hôpital, par son endocrinologue, par son médecin généraliste, par une association de diabétiques (ex : réseau Diab 44) ou par son pharmacien lors de l'instauration du traitement ou lors de son renouvellement mensuel.

a- conseils de conservation

- conservation entre 2 et 8°C
- lorsque le produit est entamé, il peut être conservé pendant 1 mois à température ambiante (25°C)
- ne pas congeler le produit

b- conseils concernant l'injection [92]

➤ Préparation du matériel

- La cartouche sera insérée dans le stylo s'il s'agit d'un système à cartouche.
S'il s'agit d'un flacon, l'insuline sera prélevée à l'aide d'une seringue à insuline (ce système n'est pratiquement plus utilisé à cause de la facilité d'utilisation des autres systèmes).
Les stylos pré-remplis sont, eux, prêts à l'emploi.
- S'il s'agit d'une insuline retard, il faudra retourner une dizaine de fois le stylo (sans le secouer) pour remettre le produit en suspension.

- En ce qui concerne les stylos pré-rempli et les systèmes à cartouche, une aiguille sera vissée sur le dispositif, puis elle sera décapuchonnée pour permettre la purge de 2 unités. Cette purge est nécessaire pour éviter la présence de bulles d'air et donc l'injection d'une quantité insuline inférieure à celle désirée.
- Rappeler au patient de retirer l'aiguille après chaque utilisation pour éviter l'entrée d'air et la cristallisation de l'insuline dans l'aiguille.
- Pour des questions d'hygiène, il est important d'éduquer la patient à changer son aiguille à chaque injection.

➤ La zone d'injection

- Il existe 3 zones d'injection : [cf figure 18]
 - abdomen (partie basse et externe)
 - bras (partie supérieure et externe)
 - cuisses (partie antérieure et externe) et fesses

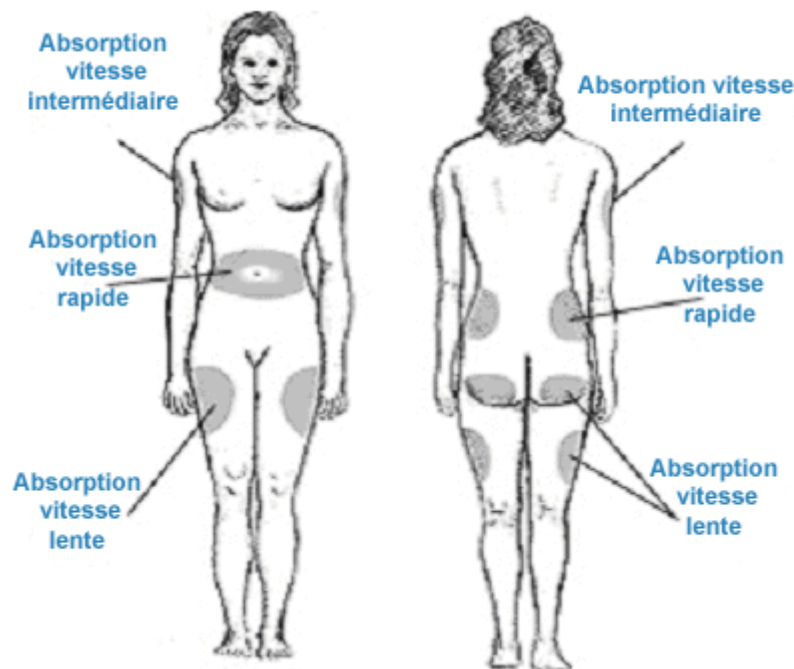


Figure 18 : Les injections d'insuline [93]

- la rapidité de libération de l'insuline diffère selon les zones : elle sera plus rapide au niveau de l'abdomen, moins au niveau des bras et enfin plus lente au niveau des cuisses.
Ainsi, on conseillera l'injection d'insuline lente dans les cuisses et les fesses et l'insuline rapide dans l'abdomen et les bras
- on lui rappellera l'importance d'utiliser la même zone à chaque heure d'injection, mais de changer de site, au sein de la zone, à chaque injection pour éviter d'abimer la peau et éviter la formation de lipodystrophie qui perturberait la diffusion de l'insuline).

➤ L'injection de l'insuline

- bien se laver les mains
- si nécessaire, désinfecter la zone d'injection
- réchauffer l'insuline entre ses mains si elle sort du réfrigérateur
- agiter délicatement la seringue ou le stylo
- former un pli avec la peau et le garder jusqu'à la fin de l'injection pour éviter une piqure dans le muscle.
- enfoncer l'aiguille d'un geste vif jusqu'à la garde : à 90° ou à 45° si le pli cutané est mince
- l'injection doit être lente et continue
- à la fin de l'injection, le retrait de l'aiguille ne doit pas être immédiat afin d'éviter une perte d'insuline (laisser l'aiguille en place 6sec).
- les aiguilles doivent être jetées dans les containers prévus à cet effet.

➤ En cas d'oubli d'une injection

- surveiller la glycémie dans les heures qui suivent
- si l'oubli est proche, faire quand même l'injection
- si l'oubli est éloigné, avancer l'injection suivante

c- Auto-surveillance glycémique [94]

Elle est nécessaire chez tous les patients sous insuline, traités par les insulinosécréteurs (afin de rechercher ou confirmer une hypoglycémie, d'adapter si besoin la posologie des médicaments) et ceux pour qui l'insuline est envisagée à court ou moyen terme, et cela, avant même sa mise en place.

Elle peut également s'avérer utile comme instrument de sensibilisation et d'éducation permettant d'apprécier notamment l'effet de l'activité physique et du régime alimentaire.

➤ Pour un diabétique non insulino-dépendant :

- les mesures glycémiques peuvent être faites 2 à 3 fois par semaine
- elles doivent se faire à jeun, avant les principaux repas et 1H après les repas
- si les glycémies sont constamment élevées, il faut revoir le régime alimentaire ou le traitement
- si les glycémies sont trop basses (en particulier entre les repas et la nuit), la diminution des doses d'antidiabétiques oraux, en particulier les Sulfamides, évitera les risques d'hypoglycémies.

➤ Pour un diabétique insulino traité :

- faire une mesure glycémique avant chaque injection
- le risque d'hypoglycémie nocturne étant élevé, conseiller de faire une glycémie en milieu de nuit 2 à 3 fois par mois.

➤ Technique de mesure de la glycémie

- se laver les mains à l'eau tiède et au savon, pour faciliter la circulation sanguine et ramollir la peau.
- sécher soigneusement
- masser le doigt pour stimuler la circulation
- adapter une lancette neuve sur l'autopiqueur
- régler la profondeur de pénétration choisie en fonction de la zone d'injection
- piquer la partie latérale du doigt en évitant le pouce et l'index (penser à changer de doigt à chaque mesure)
- presser doucement la pulpe du doigt pour aider la goutte à se former
- recueillir la goutte de sang sur la bandelette
- éliminer la lancette ou l'autopiqueur jetable dans un collecteur (DASRI : déchets d'activités de soins à risques infectieux)

II-6 Recommandations actuelles et stratégie thérapeutique [95,96]

Le diabète de type 2 est une maladie progressive caractérisée par une insulino-pénie qui évolue dans le temps nécessitant, la plupart du temps, le recours à l'association de médicaments de classes différentes afin d'atteindre les objectifs glycémiques.

Beaucoup de patients sont contrôlés efficacement avec une monothérapie, toutefois, la nature progressive de la maladie exige souvent l'utilisation d'une combinaison de plusieurs classes thérapeutiques.

6-1 Les objectifs glycémiques [cf figure 19]

La connaissance du fait que l'atteinte des objectifs glycémiques peut sensiblement réduire la morbidité, a fait du contrôle glycémique une priorité.

Le maintien d'une glycémie la plus proche possible de celle des patients non diabétiques a montré un puissant effet bénéfique sur les complications micro vasculaires, notamment la rétinopathie, la néphropathie ainsi que la neuropathie dans le cadre du diabète de type 2. [97]

L'ADA (Association américaine du Diabète) recommande un objectif de taux d'HbA1c < 7%.

Cependant, cet objectif n'est pas approprié en pratique pour certains patients.

Ainsi, des facteurs comme l'espérance de vie, le risque d'hypoglycémies, et la présence de maladies cardiovasculaires ou d'une rétinopathie, doivent être prise en considération pour tous les patients avant une intensification thérapeutique.

En ce qui concerne les thérapeutiques antidiabétiques, un facteur important dans le choix d'une classe de médicaments, lors de l'initiation ou lors d'un changement de traitement, est la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Suite à la découverte du diabète de type 2, l'équipe médicale mettra en place, dans un 1^{er} temps, des mesures hygiéno diététiques pendant une durée de 6 mois.

Au bout de ces 6 mois, la mesure de l'hémoglobine glyquée orientera vers :

- une poursuite des mesures hygiéno diététiques si **HbA1c < 6%**
- l'instauration d'une monothérapie orale si **HbA1c > 6%**

Après plusieurs mois, si :

- **HbA1c > 6,5%**, le patient devra passer à une bithérapie orale

Si, malgré la bithérapie :

- **HbA1c > 7%**, le médecin décidera le passage à une trithérapie ou à une bithérapie associée à une insulinothérapie.

De toute évidence, le choix des médicaments utilisés pour atteindre des objectifs glycémiques doit être individualisé selon la glycémie de base et les objectifs à atteindre. Il devra également tenir compte de certains facteurs comme : l'âge du patient, ses efforts de régime, la sédentarité. [98]

6-2 Choix thérapeutiques

✓ Monothérapie (HbA1c > 6%) :

- la 1^{ère} intention est la metformine
- en cas d'intolérance ou de contre indication, on préférera un insulinosécréteur (SH ou Glinide) ou un inhibiteur de l' α glucosidase en cas d'IMC > 27.

✓ Bithérapie (HbA1c > 6,5%) :

Les effets indésirables de chaque classe vont conditionner le choix thérapeutique

- metformine + insulinosécréteur (risque d'hypoglycémie)
- metformine + inhibiteur α glucosidase (pas de risque d'hypoglycémie)
- insulinosécréteur + inhibiteur α glucosidase (risque d'hypoglycémie)

D'autres classes peuvent être associées comme les inhibiteurs de la DPP4 ou les analogues du GLP1.

✓ Trithérapie ou insulinothérapie (HbA1c > 7%) :

- trithérapie : metformine + insulinosécréteur + autre médicament (inhibiteurs DPP4 ou analogue GLP1)
- ou ajout insuline NPH ou analogue lent

✓ Echec trithérapie (HbA1 > 8%) :

- passage à l'insuline

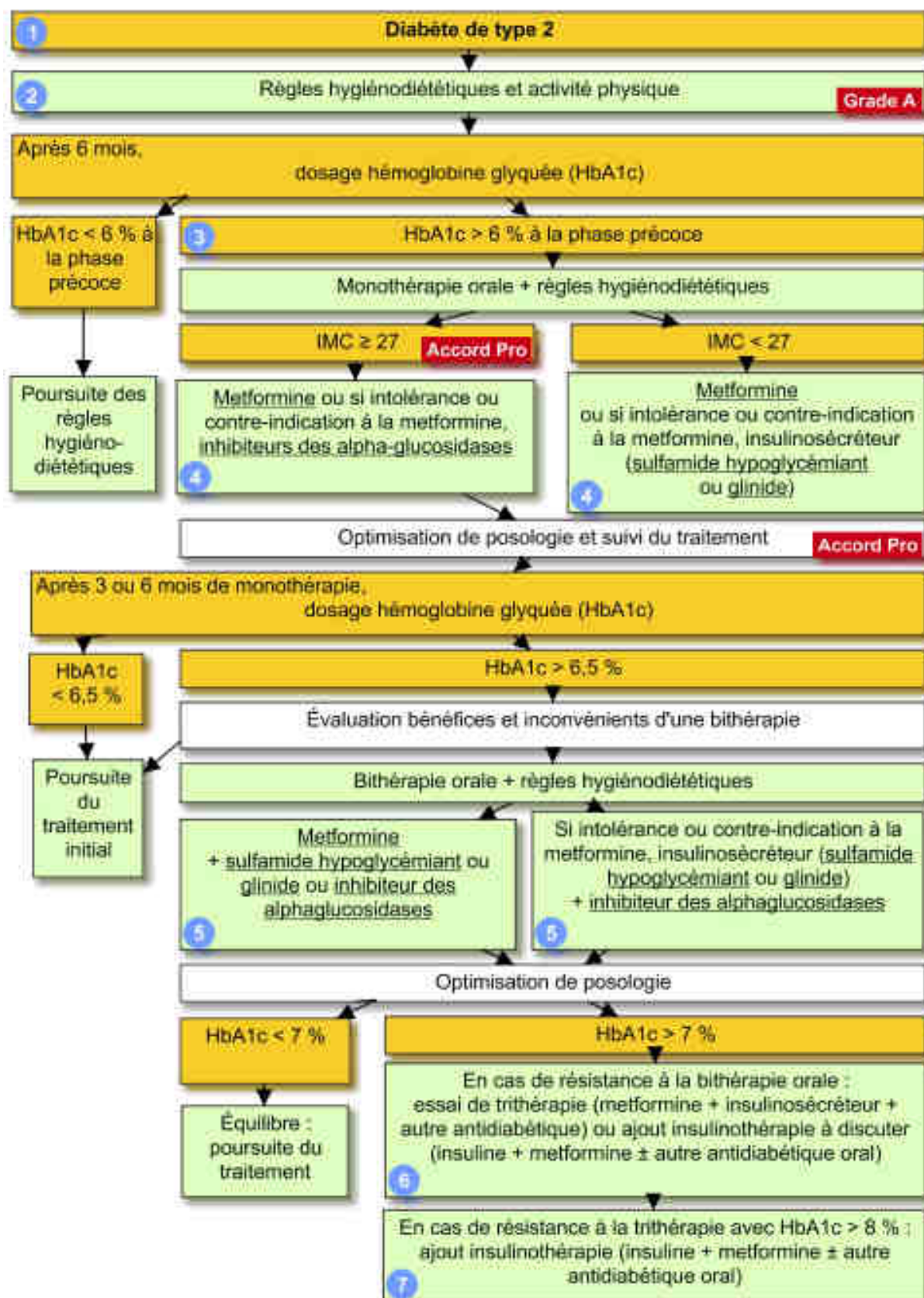


Figure 19 : Recommandations de la prise en charge initiale du diabète de type 2 [98]

III- Education sportive

III-1 Intérêts

Après la prise en charge alimentaire, l'activité physique est le 2^{ème} point fondamental à mettre en place dès la découverte du diabète pour prévenir ou retarder les complications de cette maladie.

L'intérêt de l'activité physique comme traitement du diabète repose sur 3 arguments :

- **physiopathologique :**
Lors d'un exercice physique, les besoins en énergie au niveau des cellules musculaires augmentent.
On observe alors une augmentation de la consommation en glucose, une glycolyse et donc une diminution du stock de glycogène musculaire.
De plus, l'activité physique régulière augmente la sensibilité des muscles à l'action de l'insuline. Ceci s'explique par une augmentation de la densité des capillaires musculaires et donc du débit sanguin et, d'autre part, par un accroissement de la masse musculaire.
Il faut aussi rappeler l'effet protecteur du sport au niveau cardiovasculaire en augmentant la lipolyse, en diminuant la masse grasseuse en particulier viscérale, en améliorant le profil lipidique et en diminuant la pression artérielle. [99]
- **épidémiologique :**
On a pu remarquer que la prévalence du diabète est nettement supérieure dans les populations sédentaires. Et, il a été constaté qu'il est possible de prévenir ou retarder l'apparition du diabète chez des sujets à risques qui suivent un programme d'activité physique structuré et prolongé. [100]
- **clinique :**
L'activité physique a une action hypoglycémiante nette que le patient peut constater lui-même en réalisant une auto-surveillance glycémique avant et 1 à 2h après l'effort.
Le sport a également un effet psychologique bénéfique puisqu'il permet de ne plus axer la prise en charge du diabète uniquement sur les restrictions alimentaires et l'instauration d'un traitement médicamenteux.

III-2 En pratique

La recette pour obtenir un résultat satisfaisant est d'effectuer un exercice modéré (marche, natation, vélo, danse, ...), d'une durée supérieure à 30min, 2 à 3 fois par semaine (la sensibilité à l'insuline disparaît dans les 30h qui suivent l'exercice). [101]

Il ne faut pas oublier d'ajouter des séances de 5 à 10min d'échauffement et d'étirements avant et après l'effort afin d'en limiter les effets non souhaités (courbatures, crampes, entorses,...).

Des précautions particulières doivent être prises lorsque les personnes avec des facteurs de risques cardiovasculaires souhaitent s'investir. Dès lors, une consultation médicale serait la bienvenue afin d'évaluer les capacités de chacun et d'adapter l'activité physique correspondante.

L'ALFEDIAM a d'ailleurs élaboré une fiche type Vidal pour la prescription d'une activité physique, permettant de déterminer le type d'exercice et son intensité en tenant compte de la volonté du patient (cf tableau IX).

III-3 Conseils du pharmacien

Il pourra être conseillé au patient de tenir un cahier d'entraînement, afin de noter la durée des séances, la fréquence cardiaque pendant l'effort, et éventuellement les résultats de l'autosurveillance glycémique avant et après l'exercice.

Celle-ci présente l'avantage de démontrer au patient les efforts bénéfiques sur la glycémie, et de vérifier l'adaptation des doses d'hypoglycémifiants (diminution éventuelle des Sulfamides hypoglycémifiants avant un effort important, adaptation des doses d'insulines).

Le pharmacien devra conseiller au patient d'avoir une hygiène parfaite des pieds (cf partie 1- III-3) et un chaussage adapté à l'exercice physique.

Il doit également encourager les autres moyens de lutte contre la sédentarité, comme prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur, éviter de prendre la voiture pour les petits trajets en prenant le vélo ou en marchant, augmenter les activités physiques du quotidien comme le bricolage, le jardinage ou le ménage.

INDICATION Diabète non insulino-dépendant FORMES ET PRESENTATIONS Principalement les activités d'endurance: cyclisme, marche à pied, jogging, natation, golf, ski de fond, voile, par opposition aux efforts de résistance: haltérophilie, squash, musculation, moins efficaces. Les sports collectifs: principalement le ballon, le handball, le volley-ball, le football, la planche à voile... qui sont des activités mixtes mais qui ont l'avantage d'être ludiques améliorant ainsi la compliance à long terme. Les activités de la vie courante: prendre les escaliers au lieu des ascenseurs et des escalators; éviter de prendre sa voiture pour les petits trajets; avoir un chien et le promener; faire du jardinage, tondre la pelouse; faire des travaux de ménage et de bricolage... POSOLOGIE: Fréquence: au moins 3 séances d'exercice par semaine, l'idéal étant une séance par jour. Durée: supérieure à 30mn comprenant une période de 5-10mn d'échauffement et de récupération active afin de diminuer les douleurs musculaires et ostéo-articulaires ainsi que le risque d'hypotension orthostatique en fin d'exercice. Intensité: faible au début pour atteindre progressivement 50 à 70% de la puissance maximale aérobie. Celle-ci peut-être assimilée pour des raisons pratique à la fréquence cardiaque maximale théorique (FMT= 220-âge). L'intensité de l'exercice sera estimée à partir de la prise de la fréquence cardiaque. Ainsi, pour un homme de 60 ans la FMT est à 160/min, et la fréquence cardiaque correspondant à 50-70% des capacités maximales aérobie se situe entre 80 (0.5x160) et 112 (0.7x160) pulsations par min. CONTRE-INDICATIONS: Un programme d'activité physique intense est contre-indiquée lorsqu'il existe: - une insuffisance coronarienne - une HTA à l'effort musculaire (pression	systolique >240mmHg et/ou pression diastolique > 120mmHg) - une rétinopathie proliférante - une macroprotéinurie MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI Mise en garde: Une activité physique surtout si elle est intense et sans entraînement préalable peut entraîner ou aggraver: -une insuffisance coronarienne latente -une hémorragie du vitrée ou un décollement de rétine en cas de rétinopathie proliférante (hypertension artérielle d'effort) - une protéinurie - une plaie des pieds surtout s'il existe une neuropathie et/ou une artériopathie. Précautions d'emploi: a) Effectuer une évaluation médicale qui comprend une épreuve cardiologique d'effort (avec prise de la PA), une consultation ophtalmologique, une recherche de protéinurie et un examen soigneux des membres inférieurs et des pieds. b) Avoir 3 sucres sur soi (patients traités par sulfamides hypoglycémiant) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES Association déconseillée: Beta-bloquants compte tenu de la mauvaise tolérance à l'effort qu'ils induisent. Association nécessitant des précautions d'emploi: Les sulfamides hypoglycémiant sont susceptibles d'induire une hypoglycémie lorsque les patients sont bien équilibrés. Dans ce cas la posologie doit être adaptée: diminution de la dose voir suppression de la prise précédent l'exercice. L'autosurveillance glycémique avant et après l'exercice est nécessaire: d'une part elle permet de vérifier l'adaptation de la dose des sulfamides hypoglycémiant. D'autre part elle démontre les effets bénéfiques de l'exercice musculaire sur la glycémie. Il est par ailleurs possible qu'une diminution des antidiabétiques oraux soit nécessaire après un certain temps lorsque l'entraînement est bénéfique sur le contrôle glycémique.	PHARMACODYNAMIE L'activité physique améliore: - le métabolisme du glucose. L'exercice réalisé en aigu présente un effet hypoglycémiant plus marqué comparativement aux sujets sains. L'exercice physique régulier améliore la sensibilité à l'insuline évaluée par le clamp euglycémique hyperinsulinique après 6 à 12 semaines d'entraînement. L'entraînement est inefficace sur le contrôle métabolique lorsque les patients sont insulino-péniques et/ou mal équilibrés. - les autres facteurs de risque cardiovasculaires. Modification du profil plasmatique des lipides dans un sens moins athérogène (augmentation du HDL cholestérol et diminution des triglycérides). Chez les patients normotendus il a été montré qu'un programme d'entraînement améliore le profil tensionnel au repos et à l'effort. PHARMACOCINETIQUE L'effet métabolique de l'activité physique en particulier sur la diminution de l'insulino-résistance persiste 24 à 30 heures après un exercice physique aigu et 6 à 7 jours après un entraînement. L'action est rapide dès le début de l'activité physique LISTE I AMM en cours. Laboratoires USP (Union Sport et Diabète)
--	---	--

Tableau 9 : Fiche type Vidal exercice physique [102]

3 ème partie

FICHES PRATIQUES

I- Principe de ces fiches

Il existe actuellement de nombreuses fiches ou livrets d'informations destinées aux patients diabétiques. Ils sont, pour la plupart, réalisées par des laboratoires pharmaceutiques à des fins d'éducation thérapeutique de leur spécialité ou de leur dispositif médical (stylos à insuline, lecteurs de glycémie,...).

Le patient est donc confronté à un discours orienté et étiqueté par la marque du laboratoire : logo, adresse postale et électronique, publicité des différents produits de la marque,...

Certains livrets sont, quant à eux, trop chargés en informations et emploient des termes médicaux pouvant être peu explicites pour certains patients.

Mon but était donc de créer un livret pédagogique sur le diabète de type 2, regroupant l'essentiel des informations sur la maladie et sa prise en charge au quotidien, en utilisant un langage simple et clair.

Il peut également être complété à différents endroits par le patient (et l'équipe médicale) dans le but que ce dernier puisse se l'approprier.

Ce livret n'est néanmoins pas exhaustif. On peut imaginer un système en fin de livret permettant d'ajouter des fiches conseil pour pouvoir le personnaliser à chaque patient diabétique et ainsi augmenter l'interaction entre le patient et son entourage médical.

II- Voies d'accès possibles

II-1 Les professionnels de Santé

Au cours d'une année, les patients diabétiques consultent, en moyenne, 9 fois leur médecin généraliste [103] et se rendent à leur pharmacie chaque mois pour renouveler leur ordonnances. Ces deux acteurs de Santé représentent donc les voies d'accès privilégiées pour ce livret d'informations.

Viennent ensuite les pédicures/podologues, les diététiciennes, les médecins spécialistes, les dentistes et les infirmières. Tous ces professionnels de Santé font également partie intégrante du suivi annuel du patient diabétique.

II-2 Les réseaux de Santé et associations de patients

Il existe également un autre interlocuteur de choix pour le patient, c'est le réseau de Santé (ex : resodiab44 en Loire Atlantique).

C'est une association qui a pour but de favoriser la coordination entre les soignants, de faciliter l'accès aux soins auprès des professionnels formés (diététiciens, podologues, infirmières, ...), de développer une éducation thérapeutique en proposant des ateliers pédagogiques sur différents thèmes relatifs au diabète de type 2.

Ce réseau participe également à la formation des professionnels de Santé.

Son financement est assuré par l'URCAM (Union régionale des caisses d'Assurance maladie) et l'ARH (Agence régionale d'hospitalisation).

On trouve également en France des associations de patients comme l'AFD (Association française des diabétiques), agréée par le Ministère de la Santé et dirigée par des patients qui sont, eux, bénévoles. Elle est constituée d'un réseau d'une centaine d'association locale comme celle de Nantes : Association Diabète 44.

Malheureusement, seuls 2,5% des diabétiques de type 2 ont déclaré appartenir à un réseau de Santé. Surement par ignorance de l'existence de ces réseaux ou par manque d'informations sur ces derniers. [103]

II-3 Internet

Outil indispensable dans la recherche d'informations, Internet représenterait la voie d'accès la plus simple à ces fiches et surtout la moins coûteuse.

Mais, comme nous l'avons vu précédemment, la tranche d'âge principalement touchée par cette maladie en 2009 est celle des 75-79ans [1].

Cette voie d'accès n'est donc pas à privilégier actuellement.

II-4 Applications pour Smartphones

Cette nouvelle technologie regroupe les avantages d'internet (peu coûteux, interactif et ludique) et ceux du format papier (transportable et consultable n'importe où). Mais elle rejoint ce que nous avons dit précédemment, à savoir que cette technologie est encore trop avant-gardiste pour la population concernée.

Mon diabète de type 2 au quotidien





Le diabète en 2 mots...

Le diabète est une maladie chronique due à un excès de sucre dans le sang.

La valeur normale du taux de sucre dans le sang (glycémie) est comprise entre 0,7 et 1,1 g/L à jeun.

Si ce taux dépasse **1,26 g/L** à 2 reprises, on parle de **diabète**.

Cette élévation chronique de la glycémie (hyperglycémie) est due à une **insuffisance d'insuline** (hormone sécrétée par le pancréas) et/ou une **diminution de son efficacité**.

L'**Hémoglobine glyquée** (ou HbA1c) est une valeur biologique permettant de mesurer la glycémie sur 3 mois. Sa valeur cible oscille entre **6 et 8%** suivant les patients.

Les 2 principaux types de diabète...

Diabète de type 1 ($\approx 5\%$ des cas) :

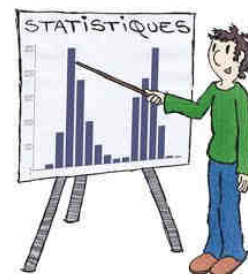
- apparaît généralement durant l'enfance ou l'adolescence
- correspond à une insuffisance de sécrétion d'insuline
- il est traité par des injections quotidiennes d'insuline

Diabète de type 2 ($\approx 92\%$ des cas) :

- apparaît le plus souvent à l'âge adulte, il est souvent associé à un surpoids
- la cause est une insuffisance d'action de l'insuline associée, en général, à insuffisance de sa sécrétion

Le diabète en quelques chiffres...

- **2,9 millions** de diabétiques en France en 2009 dont 2,7 millions de type 2
- l'âge moyen des patients diabétiques de type 2 est de **66ans**
- + d'1/3 des diabétiques ont une activité physique insuffisante
- une baisse d'1% d'HbA1c diminue de 30 à 50% les risques de développer des complications du diabète



Les complications liées au diabète...

- les complications aiguës

- l'hypoglycémie

elle survient à la suite d'une baisse trop importante du taux de sucre dans le sang

signes annonciateurs :



Entourez les signes que vous observez le plus lors d'une hypoglycémie

Que faire ?

- s'asseoir
- prendre du sucre : 3 morceaux de sucre, jus de fruits, miel, ...
- si resucrage impossible $\Rightarrow$ pratiquer une injection de Glucagon
- contrôler la glycémie 30min après

Les causes

- surdosage thérapeutique (⚠ : Sulfamides hypoglycémiantes)
- un repas sauté, retardé ou incomplet (pauvre en sucres)
- activité physique trop importante
- prise d'alcool

➤ l'hyperglycémie

Signes annonciateurs



Que faire ?

- mesurer la glycémie
- identifier et corriger la cause
- ⚠ n'augmenter pas votre activité physique
- continuer son traitement
- boire abondamment
- contrôler les urines (sucre et corps cétoniques)
 - ⇒ Si présence de corps cétoniques et de sucre en quantités importantes, contacter votre **médecin** ou l'**hôpital**

Les causes

- saut d'une prise médicamenteuse
- surplus d'alimentation ou baisse de l'activité
- stress physique (infection, chirurgie) ou psychique
- prise de nouveaux médicaments (ex :cortisone)

➤ l'Acétone

Qu'est ce que c'est ?

- lorsque les cellules manquent de sucres, elles utilisent les graisses de réserve comme source d'énergie
- la dégradation de ces graisses produit un déchet, l'**acétone**
- l'excès d'acétone dans le sang provoquent des troubles pouvant aller vers le coma
- l'acétone peut être détectée dans les urines grâce à des bandelettes réactives

Quand rechercher l'acétone ?

- en cas de glycémie anormale
- lors d'apparition de symptômes tels que : nausées, vomissements, soif intense, fatigue, haleine d'acétone,...
- en cas de fièvre, d'infection, de traumatisme

Comment interpréter les bandelettes urinaires ?

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Sucre} = 0 \\ \text{Acétone} = 0 \end{array} \right.$

⇒ Analyse normale



$\left\{ \begin{array}{l} \text{Sucre} = 0 \\ \text{Acétone} = + \end{array} \right.$

⇒ Vous faites une hypoglycémie

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Sucre} = +++ \\ \text{Acétone} = ++ \text{ ou } +++ \end{array} \right.$

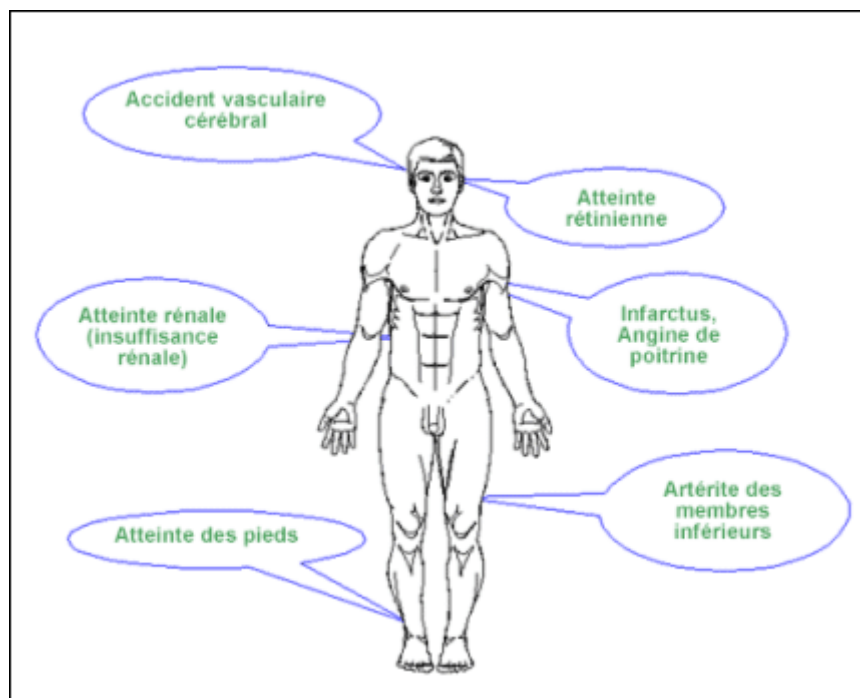
⇒ **URGENCE**
Contactez votre médecin

- les complications à long terme :

-elles peuvent apparaître après des années de diabète **mal équilibré**

-elles touchent :

- les petits vaisseaux (complications microvasculaires)
 - les yeux (rétinopathie) pouvant aller jusqu'à la cécité
 - les reins (néphropathie) pouvant aller jusqu'à la dialyse
- les gros vaisseaux (complications macrovasculaires)
 - le cœur et les artères : infarctus, angine de poitrine, artérite
 - les membres inférieurs : ex : pied diabétique, pouvant aller jusqu'à l'amputation
- les nerfs (neuropathies)
 - problèmes digestifs, impuissance, perte de sensibilité, ...



UN DIABETE EQUILIBRE ET UN SUIVI MEDICAL REGULIER PERMET
D'EVITER L'APPARITION DE CES COMPLICATIONS

La prise en charge du diabète de type 2

➤ le traitement médicamenteux

Mon traitement :

Nom du médicament	Famille



Faites remplir ce tableau par votre médecin ou votre pharmacien

- les biguanides
 - ils facilitent l'action de l'insuline
 - prise au cours des repas
 - principaux effets secondaires : digestifs
- les sulfamides hypoglycémiants
 - ils stimulent la sécrétion d'insuline
 - prise 30min avant un repas
 - principal effet secondaire : **hypoglycémie**
- les glinides
 - ils stimulent la sécrétion d'insuline
 - prise avant un repas
 - principal effet secondaire : **hypoglycémie**
- les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase
 - ils retardent l'absorption des glucides alimentaires
 - prise au début des repas
 - principaux effets secondaires : digestifs
- l'insuline
 - dans certains cas, elle peut être associée au traitement médicamenteux quand celui-ci n'est plus suffisant
 - l'insulinothérapie peut être transitoire ou permanente

➤ ⚠ Automédication



- Les **sirops, pastilles, collutoires** contenant souvent du sucre
→ préférer les produits à base d'édulcorants
- L'**Aspirine** qui, à fortes doses, diminue la glycémie
→ préférer le Paracétamol
- Les médicaments **décongestionnants** favorisent l'hypoglycémie
→ préférer le lavage des fosses nasales



➤ L'alimentation



- Les objectifs

- assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté à chacun
- contrôler le poids
- diminuer le risque de complications à long terme
- maintenir un équilibre glycémique

⇒ **On ne parle pas de « régime » mais d' « équilibre alimentaire »**

- Quelques règles

- ne pas se resservir
- ne pas sauter de repas
- limiter les matières grasses ajoutées à 10g/repas :
1 cuillère à soupe d'huile = 1càs beurre = 1càs crème fraîche
- manger des glucides à chaque repas
- préférer les aliments à faible index glycémique (IG)
- privilégier les épices, aromates et herbes fraîches

- L'organisation des repas



- 3 repas/jr + collations si nécessaire
- à heures régulières
- assis, au calme
- prendre son temps pour permettre l'installation de la satiété (≈20min) :
 - bien mâcher
 - ne pas engloutir les aliments
 - poser ses couverts de temps en temps

- Les boissons

- boire au minimum 1,5L d'eau par jour
- éviter les jus de fruits, boissons lights et eaux aromatisées sans sucre.
- éviter les alcools trop caloriques (surtout en dehors des repas)

- Les modes de cuisson

- pour les viandes et poissons :

- Au four, court-bouillon

- Grill, micro-ondes, cocotte-minute

- pour les œufs :

- A l'eau, poêle sans matières grasses, micro-ondes

- pour les légumes :

- Au four, cocotte-minute, vapeur, à l'eau

- pour les fruits :

- A l'eau, au four, micro-ondes



Repas type

- **Petit déjeuner**

- Café ou thé

- Pain ou céréales

- 1 laitage

- Beurre ou margarine

- **Déjeuner/ Dîner**

- Crudités assaisonnées ou potage

- Viande ou poisson

- Légumes verts cuits

- Féculents

- 1 morceau de fromage ou 1 yaourt

- 1 fruit

- Pain

- + collations si besoin (mais pauvres en sucres)

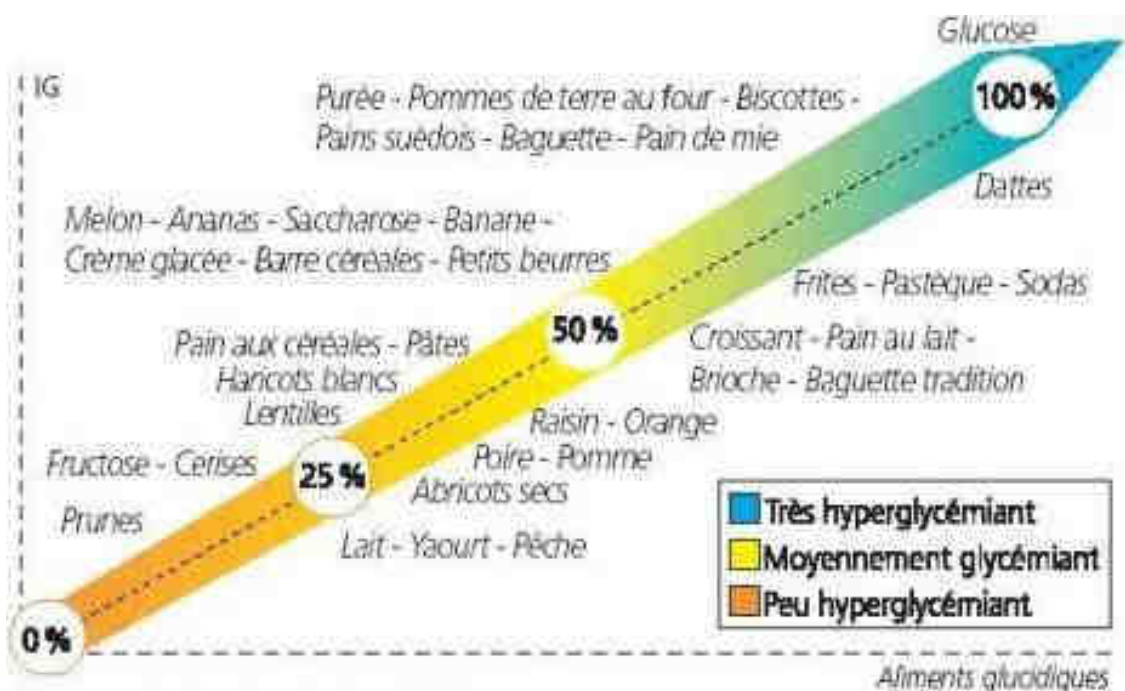


L'équilibre alimentaire au quotidien



Source : revue EUFIC (European Food Information Council), octobre 2009, disponible sur www.eufic.org

Classification des aliments suivant leur index glycémique



Source : site internet www.diabete.fr

➤ L'activité physique



- ✓ Une activité physique régulière permet :
 - un meilleur équilibre glycémique
 - une aide à la perte de poids
 - une augmentation de la masse musculaire
 - une baisse de la tension et du risque cardiovasculaire
 - UNE MEILLEURE QUALITE DE VIE
- ✓ Selon les conseils de votre médecin, choisissez l'activité physique qui vous convient :
 - privilégier les activités d'endurance : marche, vélo, natation
 - éviter les sports dangereux ou nécessitant un effort bref et intense
- ✓ L'activité physique au quotidien, c'est aussi :
Monter les escaliers, bricoler, jardiner, promener son chien, ...
- ✓ En France, l'ANAES* recommande la pratique de **30 à 60 min** de sport **2 à 3 fois par semaine**.

Dépense énergétique par activité

Activité	Dépense en Kcal/heure
Rester assis	100
Rester debout	140
Ménage	150 à 250
Passer la tondeuse	250
Marche lente	300
Vélo	300
Golf	300
Marche rapide	360
Jardinage	300 à 450
Nage	260 à 750
Tennis	480
Ski	500 à 600
jogging	600 à 750

Source: Commission européenne "Physical Activity, Body-weight and Health: Consumer Attitudes",
Mai 1999

*ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

➤ Le suivi

- Un suivi médical régulier permet de prévenir les complications sur le long terme
- Le tableau ci-joint reprend les recommandations actuelles de l'HAS concernant le suivi annuel de votre diabète.
Vous pourrez y noter les dates de rendez-vous ainsi que certains résultats médicaux.



- Surveillance des pieds au quotidien:
 - inspection et hygiène quotidienne
 - hydratation
 - soins des ongles (éviter tout matériel métallique, tranchant, coupant)
 - chaussures et chaussettes adaptées
 - éviter de marcher pieds nus
 - signaler immédiatement toute lésion ou infection

Mon suivi médical

	Examens	20..				20..				20..				20..			
Tous les ans	Neurologique	Date :															
	cardiovasculaire	Date :															
	ophtalmologique	Date :															
	Dentaire	Date :															
	Bilan lipidique - cholestérol total (CT) - triglycérides (TG) - HDL cholestérol	Date :															
	Bilan rénal - créatinine (C) - microalbuminurie (M) - protéinurie (P) - clairance de la créatinine (CL)	Date :															
Tous les 3 mois	Tension artérielle	...															
	Poids	... kg															
	Examen des pieds	Date :															
	Hémoglobine glyquée (HbA1c)	... %															

Mes numéros utiles

Médecin traitant :

 Tel :

Diabétologue :

 Tel :

Infirmière :

 Tel :

Ophtalmologue :

 Tel :

Cardiologue :

 Tel :

Podologue :

 Tel :

Dentiste :

 Tel :

Diététicienne :

 Tel :

Réseau diabète :

 Tel :

Tampon pharmacie :

CONCLUSION

Tout au long de ce travail, nous avons vu pu voir que la prise en charge du diabète de type 2 est multidisciplinaire. Elle fait intervenir de nombreux acteurs du système de Santé dont le pharmacien qui a une position clé au sein du réseau de part : ses connaissances thérapeutiques, son rôle d'interlocuteur de proximité mais également de part ses qualités pédagogiques.

En effets, les missions du pharmacien seront amenées à évoluer dans les prochaines années grâce à la mise en place de la loi HPST.

Il devra concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de Santé. Cela a notamment été le cas en novembre 2011, en Loire Atlantique, où les représentants de la profession et les caisses d'assurance maladie ont organisé une journée d'information et de dépistage du diabète de type 2 au sein des officines, dans le cadre de la journée mondiale du diabète.

Ses autres missions seront de coopérer avec les différents professionnels de Santé, de participer à la coordination des soins, ainsi qu'à l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage.

Le livret conseil peut ainsi être un outil utile pour renforcer le lien entre le patient, son pharmacien et les autres acteurs du réseau de soin.

Mais la prise en charge du diabétique de type 2 exige, de la part de l'équipe officinale, un effort permanent de formation continue pour être à la hauteur des attentes des patients et ainsi confirmer l'importance du rôle de pharmacien au sein du réseau de Santé.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	American Diabetes Association
ADO	Anti-diabétiques oraux
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection longue durée
ALFEDIAM	Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ATCD	Antécédents
AVC	Accident vasculaire cérébral
CMV	Cytomégalovirus
DASRI	Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DG	Diabète gestationnel
DID	Diabète insulino dépendant
DNID	Diabète non insulino dépendant
DPP4	Dipeptidyl peptidase IV
ECG	Electrocardiogramme
Entred	Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
FDR	Facteurs de risques
GIP	Glucose dependent insulintropic peptide
GLP1	Glucagon like peptide 1
HbA1c	Hémoglobine glyquée
Hbts	Habitants
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HPST	Hôpital Patient Santé Territoire
HTA	Hypertension artérielle
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IG	Index glycémique
IMC	Indice de masse corporelle
M	Millions
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RE	Reticulum endoplasmique
SH	Sulfamides hypoglycémiants
TG	Triglycérides
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I- Caractéristiques des diabètes de types 1 et 2 [8].....	14
Tableau II- L'insulino-résistance du diabète de type 2 [28].....	25
Tableau III- Comparaison étiquettes de produits classiques et de produits dits « allégés » [77].....	57
Tableau IV- Spécialités de la famille des Sulfamides [82].....	61
Tableau V- Spécialité de la famille des Glinides [83].....	62
Tableau VI- Spécialité de la famille des Biguanides [87].....	67
Tableau VII- Spécialités de la famille des inhibiteurs de l' α glucosidase [89].....	68
Tableau VIII- Les différents types d'insulines [91].....	70
Tableau IX- Fiche type Vidal- Exercice physique [102].....	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Distribution des différents types de diabètes selon l'étude Entred 2007-2010 [2].....	8
Figure 2- Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 [2].....	9
Figure 3- Diagnostic biologique du diabète sucré [8].....	13
Figure 4- Les transporteurs du glucose [17].....	17
Figure 5- Evolution des concentrations de l'insuline et du glucagon en fonction de la glycémie [19].....	19
Figure 6- les différents types de cellules des îlots de Langerhans [20].....	20
Figure 7- Synthèse du rôle de l'insuline au niveau des différents tissus cibles [22].....	21
Figure 8- Sécrétion insuline chez sujet sain et sujet diabétique type 2 [24].....	22
Figure 9- Mécanismes de la gluco-lipotoxicité [25].....	23
Figure10 - Physiopathologie du diabète de type 2 [22].....	26
Figure 11- Schéma de la production d'acide lactique à partir du glucose [48].....	36
Figure 12- Les complications chroniques du diabète [59].....	47
Figure 13- La classification des aliments en fonction de leur index glycémique [70].....	52
Figure 14- Mécanisme d'action des Sulfonylurés [81]	60
Figure 15- Principaux effets physiologiques des incrétines [85].....	63
Figure 16- Mécanisme d'action de la metformine [86].....	66
Figure 17- Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' α glucosidase [88].....	67
Figure 18- Les injections d'insuline [93].....	72
Figure 19- Recommandations de la prise en charge initiale du diabète de type 2 [98].....	76

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Invs, « Les enquêtes Entred : des outils épidémiologiques et d'évaluation pour mieux comprendre et maîtriser le diabète », BEH num 42-43, nov 2009
- 2- Invs, « Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France », Maladies chroniques et traumatismes, nov 2010
- 3- Invs, « Dossier thématique « Diabète », disponible sur www.invs.sante.fr, mise à jour décembre 2010
- 4- DALICHAMPT.M, et al « Prévalence du diabète et relations avec les caractéristiques socio-économique et le pays d'origine, selon l'enquête décennale santé 2002-2003 », *Diabète et métabolisme*, mars 2008
- 5- BONALDI.C, VERNAY.M, « Prévalence du diabète chez les adultes âgés de 18 à 74 ans résidant en France Métropolitaine », *Diabète et métabolisme* n° 35, 2009
- 6- « Plan national nutrition santé », disponible sur www.mangerbouger.fr, consulté en sept 2011
- 7- ROMON.I, JOUGLA.E, « Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques en France », BEH 42-43, 2009
- 8- RODIER.M, « Imagerie fonctionnelle et métabolique », *Médecine nucléaire*, vol 25, n°2, 2001
- 9- GRIMALDI.A, « Traité de diabétologie », Ed Flammarion, Paris 2005
- 10- ALBERTI.K, ZIMMET.P, « Diagnostic et classification du diabète sucré », *Diabete Care* n°20, 1997 et n°23, 2003
- 11- MONNIER.L, « Diabétologie », Ed Elsevier Masson, Paris, 2008, p 408
- 12- HALIMI.S, « Le diabète de type 2 », disponible sur www-sante.ujf-grenoble.fr, consulté en sept 2011
- 13- Anonyme « Données épidémiologiques sur le diabète », *Diabète et métabolisme*, Ed Elsevier Masson, vol 33 n°1, 2007
- 14- MAYOURA.V, « le diabète gestationnel, prise en charge et soins », disponible sur le site www.chu-nantes.fr, consulté en septembre 2011
- 15- « Régulations physiologiques de la glycémie », disponible sur le site internet www.cnrs.fr, consulté en oct 2011
- 16- GANONG.W, « Physiopathologie médicale », 2ème édition, 2005

- 17- « Les transporteurs du glucose », disponible sur le site de l'université de bath sur www.people.bath.ac.uk, consulté en septembre 2011
- 18- BUYSSCHAERT.M, « Diabétologie clinique », Paris, 2006
- 19- « Evolution des concentrations de l'insuline et du glucagon en fonction de la glycémie », banque de schémas SVT de l'académie de Dijon disponible sur www.svt.ac-dijon.fr, consulté en septembre 2011
- 20- THOMAS.T, « Location of human b cells in the islets of the pancreas », *Cambridge University press*, 6 sept 2000
- 21- CAMPBELLE.P, SMITH.A, « Biochimie illustrée », Ed Maloine, 2002
- 22-«Synthèse du rôle de l'insuline au niveau des différents tissus », disponible sur le site www.memobio.fr, consulté en septembre 2011
- 23- Anonyme, « Physiopathologie du diabète de type 2 », revue EM consult, vol 33-n°1, 2007
- 24- DELPOTRO.S, MARCHETTI.P, « Phasic Insulin Release and Metabolic Regulation in Type 2 », *Diabetes*, suppl 1, S 109-16, fev 2002.
- 25- BURNOF.AF et al, « Signalisation de l'insuline et du glucose, et glucotoxicité », disponible sur le site www.cochin.inserm.fr, consulté en janvier 2012
- 26- KHIARI.K, « Les actualités physiopathologiques du diabète de type 2 », XI congrès national de médecine interne, Paris, avril 2008
- 27- REUSENS.B et REMACLE.C, «Journées de diabétologie Hotel Dieu 2005 », *Médecine Sciences*, Flammarion, Paris, p77-88
- 28- TAN.MH, « Current treatment of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus » *International journal of clinical practice*, n°54, suppl 113, 2000
- 29- VAMBERGUE.A, « Dysfonction de la cellule β pancréatiques chez les descendants de patients diabétiques », *Diabetologia* n°52, 2010, France
- 30- BONNET.F, LAVILLE.M, « Le syndrome métabolique », *Spectra biologie*, mai 2005
- 31- YACH.D et al, « Tabac et Diabète », Revue *Diabete Voice*, vol 50, juin 2005
- 32- DESPRES.JP, « Le diabète de type 2 lié au temps de sommeil », bulletin-électronique n°353, mai 2009
- 33- ZIMMET.P et al, « Déclaration de la conférence de consensus de la FID sur l'apnée du sommeil et le diabète de type 2 » disponible sur www.idf.org, consulté en janv 2012
- 34-BAYON.V et al, « Comorbidités métaboliques et cardiovasculaires associées aux troubles du sommeil », *La revue du praticien*, vol 57, sept 2007

- 35- LANE.J et al, « La caféine altère le métabolisme du glucose dans le diabète de type 2 », *Diabete Care*, 2004, Vol 27, n°8
- 36- TUOMILEHTO.J et al, « Coffee consumption and risk of type2 diabetes mellitus middle-aged finnish men and woman», *Minerva*, sept 2005, vol 4, n°7
- 37- MARTINEZ.MA et al, « Adherence to mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study”, *BMJ*, juin 2008, n°336
- 38- STUEBE AM et al, « Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes », *JAMA*, nov 2005, n°23
- 39- Comité de nutrition de la société française de pédiatrie, « Allaitement maternel, les bénéfices pour la santé de l’enfant et de sa mère », disponible sur le site www.gouv.fr consulté en janv 2012
- 40- MAYER-DAVIS.J et al, « Breast-feeding and type 2 diabetes in thu yougth of three ethnic groups”, *Diabete Care*, 2008, n°31
- 41- DROUIN.P, « Diabète et métabolisme », Paris, 1999
- 42- HAS, « Guide affection longue durée, Diabète de type 2 », 1997
- 43- GRIMALDI.A, SLAMA.G, « Hypoglycémie du diabétique », Alfediam, 1997
- 44- GRIMALDI.A et al, « L’hypoglycémie du patient diabétique », disponible sur le site www.alfediam.org, consulté en janv 2012
- 45- Anonyme, « notice patient- utilisation du Glucagen kit », disponible sur le site www.afssaps.fr, consulté en août 2011
- 46- Anonyme, « Complications métaboliques aiguës du diabète sucré », disponible sur le site www.chups.jussieu, consulté en août 2011
- 47- Société francophone de dialyse, « Acidose métabolique », disponible sur le site www.sfdial.org consulté en janvier 2012
- 48- « Schéma de la production d’acide lactique à partir du glucose », disponible sur le site www.primawarta.com, consulté en janvier 2012
- 49- ALFEDIAM, « UKPDS » disponible sur le site UKPDS, consulté en janvier 2012
- 50- SIMON.A, « Macroangiopathie diabétique chez l’homme », Paris, 1997
- 51- GRANGE.J, « la rétinopathie diabétique », Ed Masson, Paris, 1995
- 52- ALAERTS.L, « les complications oculaires du diabète », Paris,1997
- 53- WYNCKEL.A, MELIN.JP, « la néphropathie diabétique », Lyon, 2008

- 54- GAUTIER.JF, CAHAGNE.B, « Neuropathie diabétique périphérique », 1997
- 55- Anonyme, « Neuropathie diabétique », disponible sur le site www.medecine.ups-tlse.fr consulté en août 2011
- 56- M. LEUTENEGGER, D. MALGRANGE, « Le pied diabétique », 1996
- 57- HAS, « Séance de prévention des lésions des pieds chez le diabétique, par le Pédiacre-podologue, 2007
- 58- Anonyme « De nouveaux soins de podologie remboursés pour les patients diabétiques à risques », disponible sur le site www.ameli.fr, consulté en novembre 2011
- 59- « Les complications chroniques du diabète », disponible sur le site www.caducee.net, consulté en janv 2012
- 60- ANAES, « Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications », mars 2000, disponible sur www.unaformec.org, consulté en nov 2011
- 61- ALFEDIAM, « Nutrition et diabète- Recommandations », mise à jour en 2008, disponible sur www.alfediam.org, consulté en nov 2011
- 62- GRIMALDI.A et al, « Guide pratique du diabète », 2^{ème} édition, Ed Masson, Paris, 2003
- 63- Invs, « Situation et évolution des apports alimentaires de la population en France », ed Labrador, mai 2005, 100p, Paris
- 64- The Times, « Bulletin électronique Royaume Uni 23: cas de diabète de type 2 chez des adolescents », 2002
- 65- ALFEDIAM paramédical, « Recommandations de bonnes pratiques : Education diététique du diabétique de type 2 », juin 2003, 12p
- 66- MONNIER.L, COLETTE.C, « Diététique des états diabétiques », ed Masson, 2010, Paris
- 67- ABSOLONNE.J et SIRJACOBS.F, « La nutrition des diabétique », Louvain Medica, Bruxelles, S196-S204, 1999
- 68- Chu Jussieu, « Les principes de la diététique du diabète de type 2 », disponible sur le site www.chups.jussieu.fr, consulté en novembre 2011
- 69- GRIMALDI.A et al, « Guide pratique du diabète », 2^{ème} édition, Ed Masson, Paris, 2003
- 70- « La classification des aliments en fonction de leur index glycémique », disponible sur le site www.diabete.fr, consulté en déc 2011
- 71- GUERIN.D, « L'index glycémique dans l'approche nutritionnelle de la pathologie diabétique », Institut Paul Lambin, Bruxelles, 1998
- 72- MENAT.E, «La diététique du diabétique », ed Alpen, 2002, Paris
- 73- ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement et travail), « Lipides et recommandations nutritionnelles », disponible sur www.anses.fr, consulté en nov 2011

- 74- MONNIER.L, « Le changement de la prise en charge diététique du diabétique », *Diabète et métabolisme*, 1998, Paris, suppl 3, 24-34
- 75- ANAES, « Service de recommandation et références professionnelles- Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications », *Diabète et métabolisme*, vol 26, num 3, p232-243, ed Masson, Paris, 2000.
- 76- Anonyme, « A propos des édulcorants » disponible sur le site www.edulcorants.org, consulté en novembre 2011
- 77- « Comparaison étiquettes de produits classiques et de produits dits « allégés » extrait du bulletin d'information agroalimentaire », disponible sur le site www.imist.fr, mis à jour en avril 2011
- 78- MENAT.E, «La diététique du diabétique », ed Alpen, 2002, Paris
- 79- DOROZ 2011, « Guide pratique des médicaments », Ed MALOINE, Paris, 1893p
- 80- VIDAL 2011, 87^{ème} édition, Ed VIDAL, Paris, 3024p
- 81- « Mécanisme d'action des Sulfonylurés », disponible sur le site pharmaweb.univ-lille2.fr, consulté en janvier 2012
- 82- « Spécialités de la famille des Sulfamides », Doroz 2011, ed Maloine, Paris
- 83- « Spécialité de la famille des Glinides », Doroz 2011, ed Maloine, Paris
- 84- MONNIER. L et al, « Traitement du diabète non insulino-dépendant- Traité de diabétologie », Ed Flammarion, Paris, 2009
- 85- F.GALLAIS et al., « Principaux effets physiologiques des incrétines », extrait de « Effet incrétine et Incrétinomimétiques », Paris, 2011
- 86- « Mécanisme d'action de la metformine », extrait de *Médecine Sciences*, vol 26, num 6-7, juillet 2010, Paris
- 87- « Spécialité de la famille des Biguanides », Doroz 2011, ed Maloine, Paris
- 88- C.BOBIN et S.PIESSARD, « Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' α glucosidase », extrait des « médicaments hypoglycémisants oraux », Nantes, 2011
- 89- « Spécialités de la famille des inhibiteurs de l' α glucosidase », Doroz 2011, ed Maloine, Paris
- 90- MONNIER.L, COLETTE.C, « Thérapeutique des désordres glycémiques » , *Diabétologie*, chapitre 7 », Ed Masson, 2010, 432p, Paris
- 91- « Les différents types d'insulines » extrait de *l'Association Canadienne du Diabète*, « Lignes directrices de la pratique clinique en 2008 », revue Canadian journal of diabete, 2008, vol 32, Suppl 1
- 92- ALFEDIAM, « Surveillance glycémique et technique d'injection de l'insuline », 2003, 15p, disponible sur www.alfediam.org , consulté en janvier 2012
- 93- SAVEY.A et al, « Les injections d'insuline » dans « Vivre son diabète », 2010 disponible sur www.adosetdiabete.com, consulté en décembre 2011

- 94- VARROUD-VIAL.M, « AUTO surveillance glycémique : quelle place dans le diabète de type 2 », *La revue du praticien*, 2004, tome 18, 1469-1473p
- 95- GOURDY.P et al, « prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 de découverte récente », *revue Médecine clinique*, 2011, N°50, p 61-68
- 96- HAS, « Guide affection longue durée- Le diabète de type 2 », 2007, 25p, disponible sur www.has-sante.fr, consulté en déc 2011
- 97- TOURNANT.F et al, « Classification du diabète sucré-Critères diagnostiques et dépistage », Ed Elsevier, Paris, 2004, 25p
- 98- Vidal Recos « Diabète de type 2 : prise en charge initiale », copyright Vidal 2012, P2/13
- 99- LE FEUVRE.C, « Maladie coronaire chez le patient diabétique », *La presse médicale*, ed Masson, vol 38, num 6, 2009, Paris
- 100- BONALDI.C et al, « Prévalence du diabète chez les adultes âgés de 18 à 74ans résidant en France métropolitaine-Etude nationale nutrition santé 2006-2007 » , *Diabètes Metab*, 2009, Paris
- 101- GAUTIER.JF ,BERNET.C, « Activité physique et diabète, Recommandations de l'ALFEDIAM 1998», disponible sur www.alfediam.org, consulté en janvier 2012
- 102- Anonyme, « Fiche type Vidal- Exercice physique », disponible sur le site www.alfediam.org, consulté en janvier 2012
- 103- Invs, « BEH : Les enquêtes Entred : des outils épidémiologiques et d'évaluation pour mieux comprendre et maîtriser le diabète », nov 2009, n°42-43

Noms – Prénoms : INIZAN- Julia Marie Nicole

Titre de la thèse : Implication du pharmacien dans la prise en charge du diabète de type 2

Résumé de la thèse :

Le diabète de type 2 est la seconde affection longue durée en terme de prévalence. Il représente un enjeu de Santé publique considérable et figure parmi des objectifs prioritaires de la loi de Santé publique de 2004.

La prédisposition génétique est une des causes de l'apparition de la maladie, mais la dégradation générale de l'hygiène de vie y contribue également.

Cependant, une meilleure prévention auprès des sujets à risques ainsi qu'un dépistage et une prise en charge précoce des malades peuvent ralentir l'évolution de la maladie.

Cette thèse présente ainsi le rôle du pharmacien dans la prise en charge de la maladie à travers l'éducation thérapeutique du patient, la prévention et la gestion des complications, ainsi que dans le suivi des mesures hygiéno diététiques.

MOTS CLES

Diabète type 2 - Education thérapeutique - Conseil officinal - Nutrition -

JURY

PRESIDENT : M. El-Hassane NAZIH, Maître de Conférences en Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Daniel GUEPIN, Docteur en pharmacie
Titulaire de la pharmacie Atlantis, 44800 Saint Herblain
