

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOUBAKR BELKAÏD, TLEMCEM
FACULTÉ DE MÉDECINE DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

Année 2022

THÈSE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

RANIA KEBBAS

Née le 14 juin 1997 à Tlemcen

**DIABÈTE DE TYPE 2 :
DIAGNOSTIQUE ET PRIS EN CHARGE
THÉRAPEUTIQUE DES CAS HOSPITALISÉS AU
NIVEAU DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE AU
NIVEAU DE L'EPH MAGHNA**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur
BENYOUCEF FOUZIA.**

*Guérir parfois, soulager souvent,
écouter toujours.*

Louis Pasteur

Remerciements

A madame le chef de service de médecine interne Dr.BENYOUCHE FOUZIA. Merci d'avoir dirigé ce travail, de m'avoir soutenue tout au long de sa réalisation et d'avoir guidé mes réflexions par vos conseils judicieux. Merci pour votre confiance, votre bienveillance et votre bonne humeur.

A tous les médecins du service de médecine interne et des UMC pour la bonne ambiance, pour leur amitié, et pour tous ces réflexes qu'ils nous auront inculqués.

A tout le personnel soignant du service, pour sa grande gentillesse, sa patience, et sa disponibilité.

A nos collègues et amis, pour tous ces moments passés ensemble, et pour ces gardes inoubliables.

A toutes les secrétaires du service, pour leur grand sourire inconditionnel et pour leurs « bonjour ! » pluriquotidiens.

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de nos études,

A ma chère sœurs pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral,

A mes chers frères, pour leur appui et leur encouragement,

A ma chère chaton MIMI la joie de ma vie

A toute mes amis pour son soutien tout au long de notre parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour nous.

RANIA

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	
Dédicace.....	
Liste des abréviations.....	
Résumé.....	
INTRODUCTION GENERALE	
<u>Chapitre 01</u> : GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE 2	
INTRODUCTION:.....	
HISTOIRE :.....	
DEFINITION :.....	
Critères diagnostiques	
Le prédiabète	
CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :.....	
Facteurs de risque du diabète de type 2	
Les marqueurs de risque de diabète de type 2 :	
DIAGNOSTIC DU DIABETE 02 :.....	
Démarche diagnostique	
PHYSIOPATHOLOGIE:.....	
a) Le trouble de l'insulinosécrétion :	
b) L'insulinorésistance :	
c) L'effet incrétine	
d) Les transporteurs rénaux	
EVOLUTION NATURELLE :.....	
Phase avec anomalies de la glycorégulation	
Phase infraclinique asymptomatique	
Phase clinique avec symptômes et complications	
LES COMPLICATIONS DU DIABETE TYPE 2 :.....	

LES COMPLICATIONS METABOLIQUES AIGUES

- a. L'hypoglycémie
- b. L'acidocétose
- c. Le coma hyperosmolaire
- d. L'acidose lactique

LES COMPLICATIONS DEGENERATIVES CHRONIQUES

- a. Microangiopathies
- b. Macroangiopathies
- c. Le pied diabétique

Chapitre 02 : PRISE EN CHARGE DU DIABETE TYPE 2

INTRODUCTION :.....

MOYENS THERAPEUTIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2.....

1. Les mesures hygiéno-diététique:
2. Activité physique régulière
3. Réduction pondérale :
4. Les antidiabétiques oraux et injectables non insuliniques
5. L'insulinothérapie

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2.....

1. Objectif d'HbA1c non atteint sous MHD bien conduites
2. Objectif d'HbA1c non atteint sous metformine
3. Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie
4. Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie (hors insuline)
5. Objectif d'HbA1c non atteint malgré insulinothérapie basale et metformine
6. Situations particulières

L'ACCOMPAGNEMENT ET LE SUIVI DU PATIENT DIABETIQUES.....

- A. Le dosage de l'HbA1c :
- B. L'autosurveillance glycémique :
- C. Le parcours de soins :
- D. L'éducation thérapeutique du patient diabétique :

Chapitre 03 : ETUDE PRATIQUE

Présentation du site de l'étude :.....

PREMIERE PARTIE: Matériel et méthodes.....

Objectifs
Type et cadre d'étude
Population cible et échantillonnage :
Définition des variables (données à collecter) :
Outils de collecte de données :
Méthodologie de travail
Considérations éthiques

DEUXIEME PARTIE : Résultats et discussion.....

Etude descriptive de l'échantillon étudié

LA JOURNEE MONDIALE DE DIABETE : 14 NOVEMBRE

CONCLUSION GENERALE.....

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX ET DES ANNEXES:.....

BIBLIOGRAPHIE.....

Liste des abréviations

- ALD** Affection de Longue Durée
- AVC** Accident Vasculaire Cérébral
- ANAES** Agence Nationale D'accréditation Et D'évaluation En Santé.
- CHU** Centre Hospitalo-universitaire
- DID** Diabètes Inulino dependant
- DNID** Diabète Non Insulino Dépendant
- DDT1** Diabète De Type 1
- DDT2** Diabète De Type 2
- EPH** Etablissement Public Hospitalie
- EPSP** Etablissements Publics De Santé De Proximité
- ET** Education Thérapeutique
- FID** la Fédération internationale du diabète
- HbA1c** Hémoglobine glyquée
- HTA** Hypertension Artérielle
- MNT** Maladies Non Transmissibles
- MSPRH** Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
- OMS** l'Organisation Mondiale de la Santé
- SU** Sulfamides Hypoglycémiant
- INSP** Institut national de santé public
- PEC** Prise en Charge
- PIB** Produit intérieur brut
- ADWTO** Association des diabétiques de la wilaya de Tizi- Ouzou

Résumé

Le terme de diabète désigne un ensemble d'affections graves et de longue durée, responsables d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans notre pays. Le diabète, outre des risques spécifiques, est source de complications invalidantes et coûteuses. Par ailleurs, le diabète entraîne pour le patient un traitement quotidien, jusqu'à la fin de sa vie. Il n'existe donc pas actuellement de traitements curatifs. La mise en œuvre des traitements passe par une organisation médicalisée de soins, mais aussi et surtout par une vigilance importante et permanente du patient qui doit acquérir une réelle compétence face à la maladie. À ce titre, le diabète est parfois considéré comme le modèle des maladies chroniques. Il existe néanmoins de nombreux moyens de le prévenir ou d'en maîtriser l'évolution. Pour parvenir à lutter efficacement contre le diabète, il est important de sensibiliser le public et les milieux professionnels aux facteurs de risque et aux symptômes.

INTRODUCTION GENERALE :

La médecine est marquée par le développement rapide des nouvelles techniques, ce qui est favorable à la santé publique, dans la mesure où cela permet de réduire de manière significative l'incidence des maladies transmissibles et la mortalité générale, et donc d'augmenter l'espérance de vie.

Malgré ces progrès de la médecine et l'amélioration des conditions de vie, on assiste aujourd'hui à la propagation des maladies non transmissibles (MNT), tels que les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète,..., qui deviennent de plus en plus problématiques dans de nombreux pays. Une de ces pathologies non transmissibles est le diabète sucré, qui est, selon l'OMS, une épidémie silencieuse à cause de son augmentation sensible en termes de prévalence et d'incidence.

Le diabète constitue un problème de santé public majeur par sa double retombée épidémiologique et économique . On a assisté au cours des dernières décennies à une augmentation constante du nombre de cas de diabète et de la prévalence de la maladie. Le diabète pourrait devenir la 7^{ème} cause de décès dans le monde d'ici 2030

A l'échelle mondiale, on estime que 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014 (soient 8.5% de la population) comparé à 108 millions en 1980(4.7 %). En effet en 2019 l'IDF estimait à **463 millions** le nombre d'adultes (20-79 ans) diabétiques à travers le monde soit une prévalence de **9,3 %**. En 2045 le monde comptera **700 millions** d'adultes diabétiques soit une prévalence de **10,9%**. Cette croissance est liée aux changements de mode de vie et d'habitudes alimentaires et du vieillissement de la population.

La progression de cette maladie métabolique chronique se produit de façon plus marquée dans les pays en voie de développement avec ses complications cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques ; L'Afrique connaîtra la progression de diabète la plus importante dans le monde ; passant de **19,4millions** en 2019 à **47,1millions** en 2045. A cette date la prévalence du diabète sera de **4,4%**.

Par ailleurs, 1 adulte sur 2 ne sait pas qu'il est diabétique et l'Afrique affiche le pourcentage de diabète méconnu le plus élevé avec un pourcentage de **59,7%**. Ce retard diagnostique en Afrique peut conduire à l'apparition des complications dégénératives dès la découverte du diabète, près de **50%** des cas [2].

En 2019, toujours selon l'IDF, Le nombre de décès dans le monde dû au diabète était estimé à **4,2 millions** chez les adultes de 20-79 ans soit 1 décès toutes les 8 secondes lié au diabète.

Aujourd'hui, Ces chiffres alarmants, auxquels il faut rajouter les cas non diagnostiqués le diabète présente toutes les caractéristiques d'une pandémie ET

vient donc en deuxième position dans le classement des maladies chroniques en Algérie, derrière l'hypertension. Il constitue aussi la quatrième cause de mortalité par les maladies non transmissibles selon les enquêtes de l'INSP1.

L'évolution exponentielle de la maladie et de ses complications irréversibles impose aux pays des coûts humains, sociaux et économiques inacceptables, quel que soit leur niveau de développement.

De ce fait, il est urgent de sensibiliser toute la population sur les conséquences néfaste de cette affection et la manière de la prévenir.

CHAPITRE 01 :

INTRODUCTION:

Les diabètes sucrés sont des maladies associées à une perturbation du métabolisme glucidique. Chez les diabétiques, le taux de glucose sanguin est élevé. Cela est dû à une production d'insuline trop faible voir absente ou à une action de celle-ci insuffisante. Les formes les plus communes de diabète sont le diabète de type 1 (10%), qui est une maladie auto-immune et le diabète de type 2(90%), souvent associé à l'obésité (Ghalandari et al., 2015). Il est à noter qu'il existe d'autres formes de diabète très rares (Prasad and Groop, 2015).

Il existe plusieurs types de diabète :

➤ **Le diabète insulindépendant, ou diabète de type 1 :**

survenant le plus souvent avant l'âge de 20 ans, représentant 5 à 10 % des diabètes.

Anciennement appelé diabète insulindépendant (DID) ou encore juvénile car il touche le plus souvent l'enfant et l'adulte jeune de moins de 35 ans³, mais on peut le trouver chez le sujet plus âgé, sa prévalence est faible. Le DID, comme son nom l'indique, si l'on est atteint de cette maladie, on devient dépendant d'un apport en insuline car le corps n'est plus capable d'en fabriquer.

➤ **Le diabète non insulindépendant, ou diabète de type 2,**

Autrefois appelé « diabète gras » du fait de son lien étroit avec l'obésité ; survenant le plus souvent après 50ans, et représente environ 90 à 95 % des diabètes (Grimaldi et Hartemann-Heurtier, 2009

➤ **Le diabète gestationnel :**

Se définit comme un trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Cette forme de diabète est généralement transitoire. Néanmoins, les femmes qui ont souffert du diabète gestationnel risquent davantage de développer un diabète type 2 par la suite (MimouniZerguini et al., 2009 ; Azzi, 2013)

On constate de façon alarmante un accroissement des taux de prévalence de manière constante de ces maladies associées à un développement de l'obésité et de la sédentarité ainsi qu'au vieillissement de la population.

Ce Véritable souci majeur de santé publique nécessite :

- Un diagnostic précoce

- Un traitement : contrôle strict de l'équilibre glycémique
- Des marqueurs fiables pour :

o Surveiller l'efficacité de traitement

o Adapter la thérapeutique

- Une éducation du malade : prise en charge par le malade
- Un autocontrôle glycémique.

Histoire :

Le diabète est une maladie très anciennement connue. La présence du sucre dans les urines est mentionnée par la médecine chinoise, indienne et égyptienne 4000 à 1500 ans avant Jésus-Christ [18,19]. Quelques découvertes sont mentionnées au XVIème et au XIVème siècle, mais les avancés déterminants, particulièrement dans le traitement, ne datent qu'à partir du XXème siècle [20,21].

En 250 avant J.C le terme « diabète » fut utilisé pour la première fois. Il est attribué à Démétrios d'Apnée, médecin grec. C'est un mot grec « diabainen » signifiant « qui passe au travers », cela semble venir de la façon dont le diabète entraîne une évacuation rapide des fluides corporels. Vivant trois siècles avant notre ère, il met en avant la polyurie des diabétiques, c'est-à-dire la fuite des urines caractéristique de cette maladie. Le terme complet « diabète mellitus » apparut en 1674 et fut rapporté par Thomas Willis, médecin personnel du roi Charles II. Mellitus est le terme latin pour miel, ce fut ainsi que Willis décrivit l'urine de diabétiques « comme infusée avec du miel ».

Une percée dans le puzzle que représente cette maladie est venue en 1889. Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2 g, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, Langerhans n'en identifia pas la fonction. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard Les médecins allemands, Joseph von Mering et Oskar Minkowski démontrèrent que l'exérèse totale du pancréas entraînait le diabète ; ont chirurgicalement enlevé le pancréas de chiens. Ces chiens ont immédiatement développé un diabète. Ce qui a permis de faire le lien entre pancréas et diabète et de diriger la recherche vers des traitements à base d'extrait de pancréas.

En 1902, Eugene Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques. A partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accélérer. [33]

Définition :

Le diabète type 2, anciennement appelé diabète non insulino-dépendant, est une maladie chronique, silencieuse et indolore, et longtemps asymptomatique se déclare préférentiellement après 40 ans caractérisée par une hyperglycémie chronique à l'origine de complications multiples graves voire mortelles. . C'est une pathologie hétérogène, multifactorielle, non auto-immune [10]

Critères diagnostiques :

Le diabète sucré est une élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline).

Les critères en faveur d'un diabète de type 2 sont :

- l'existence d'une hyperglycémie chronique pathologique.
- l'absence de diabète d'un autre type :
 - l'absence de diabète insulino-dépendant
 - l'absence de diabète auto-immun (diabète 1).
 - l'absence de diabète secondaire, en particulier MODY ou mitochondrial
 - l'absence de diabète secondaire à une atteinte pancréatique. (cancer du pancréas, pancréatopathie), une hémochromatose, un diabète induit (antipsychotiques atypiques, corticoïdes).

Il est défini, selon les critères proposés en 2006 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par :

- une **glycémie > 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures** et vérifiée à deux reprises ;
- la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

 +/- HbA1c supérieure ou égale à 6,5 %.

Le prédiabète

Le prédiabète ou intolérance au glucose, correspond à une hyperglycémie modérée, c'est-à-dire n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète, mais associée à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2. Il est défini, selon les critères proposés en 2006 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par :

- une **hyperglycémie modérée à jeun** : glycémie entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- et/ou une **intolérance au glucose** : glycémie (sur plasma veineux) comprise entre 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

- Fortuite dans la plupart des cas (bilan de routine, dépistage si facteurs de risque de D2, évaluation du risque cardiovasculaire, bilan pré-thérapeutique).
- Complications, spécifiques ou non. La recherche d'un diabète fait partie du bilan de base prescrit en cas de pathologie cardiovasculaire et/ou de présence d'un autre FOR cardiovasculaire (obésité, HTA, dyslipoprotéinémie, tabac).
- Syndrome cardinal, plus rarement, ce qui témoigne d'une carence sévère en insuline et, donc, de l'insulino-requérance de ce diabète.

L'âge moyen au moment du diagnostic est élevé car le D2 est fréquemment asymptomatique. Sa découverte est souvent faite de façon fortuite ou à l'occasion de complications. D'autre part, du fait de l'âge, du terrain et de l'association fréquente à d'autres troubles métaboliques, le D2 s'accompagne fréquemment d'une macroangiopathie sévère.

Facteurs de risque du diabète de type 2

- l'âge > 45 ans ;
- l'origine géographique (personne d'origine non caucasienne et/ou migrante ayant adopté un mode de vie occidental) ;
- un surpoids (indice de masse corporelle > 28 kg/m²) ;
- la sédentarité ;
- un antécédent de diabète gestationnel ;
- un antécédent d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance ou de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin ;
- un antécédent familial de diabète chez un apparenté du premier degré ;
- une anomalie de la glycorégulation ou état de prédiabète (glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,26 g/l (7,0 mmol/l)).

L'âge > 45 ans

Au-delà de 40 ans, la prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes¹⁵ (cf. figure 2), mais les données ne permettent pas d'identifier clairement le point d'inflexion qui définit l'âge limite inférieur de la population cible. Dans les recommandations françaises, l'âge de 45 ans a été retenu. Sur un plan physiopathologique, l'augmentation progressive de l'insulinorésistance avec l'âge est supposée consécutive à l'augmentation de l'adiposité abdominale et à l'accumulation des déséquilibres du mode de vie (alimentation, sédentarité).

L'origine géographique et les modifications de mode de vie

La prévalence du diabète de type 2 est plus faible dans les populations caucasiennes

ou dans les populations non caucasiennes ayant conservé un mode de vie traditionnel par rapport aux populations d'origine non caucasienne ayant adopté un mode de vie occidental. Selon l'enquête décennale santé (EDS) 2002-2003, les femmes d'origine maghrébine vivant en France avaient un risque de diabète 2 fois supérieur à celui des femmes d'origine française.

L'Atlas mondial du diabète publié par la Fédération internationale du diabète rapporte les estimations de la prévalence du diabète pour l'année 2013 suivantes : Moyen-Orient et Afrique du Nord (10,9 %), Amérique du Nord et Caraïbes (9,6 %), Asie du Sud-Est (8,7 %), Amérique centrale et du Sud (8,2 %), Pacifique occidental (8,1 %), Europe (6,8 %), Afrique (5,7 %).

L'excès pondéral

L'excès pondéral est un facteur de risque de diabète identifié par l'ensemble des modèles d'analyses multivariées.

Les valeurs moyennes d'indice de masse corporelle (IMC) et de chacune des mesures des indicateurs anthropométriques (tour de taille, tour de hanches, rapport tour de taille/tour de hanches) sont plus élevées chez les diabétiques que chez les non diabétiques :

- l'IMC moyen à l'inclusion de la cohorte DESIR était de 27,5 kg/m² chez les hommes diabétiques et de 29,2 kg/m² chez les femmes diabétiques ;
- un surpoids ($25 \geq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) était observé chez 39 % des personnes diabétiques de type 2 dans la cohorte ENTRED ;
- une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) était observée chez 41 % des personnes diabétiques de type 2 dans la cohorte ENTRED.

Par comparaison avec des sujets non diabétiques¹⁹, la prévalence du diabète était 2,5 fois plus élevée chez les hommes en surpoids et 3 fois plus élevée chez les femmes en surpoids. Elle était 5,5 fois plus élevée chez les hommes obèses et 6 fois plus élevée chez les femmes obèses.

La sédentarité

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose.

Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes de patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association régime + activité physique par rapport aux groupes de patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif.

Les antécédents de diabète gestationnel

Le diabète gestationnel a été défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient les traitements nécessaires et l'évolution dans le *post-partum*. Il correspond à deux populations de femmes dont le pronostic maternofoetal n'est probablement pas le même :

- des femmes ayant un diabète préexistant à la grossesse mais découvert pendant cette dernière (diabète de type 2), et qui persistera après l'accouchement ;
- des femmes ayant une anomalie de la tolérance glucidique apparue en cours de grossesse (généralement en deuxième partie) et disparaissant en *post-partum*.

Physiologiquement, un état d'insulinorésistance s'installe progressivement au fur et à mesure de l'avancée du terme de la grossesse. L'insulinorésistance est liée à la production d'hormones placentaires, l'HPL (*Human Placental Lactogene*) et la progestérone, mais aussi à la stimulation par la grossesse d'hormones de contre-régulation, la prolactine, le cortisol et la leptine.

Chez la femme ayant une fonction endocrine pancréatique normale, il existe une adaptation avec hyperinsulinisme réactionnel permettant le maintien de l'euglycémie. Si la fonction endocrine pancréatique est déficiente, l'insulinosécrétion est insuffisante, en particulier en situation postprandiale, et entraîne un diabète gestationnel.

Un accroissement des risques de trouble de la tolérance glucidique, de diabète et d'obésité chez les enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel est souvent évoqué dans la littérature.

L'analyse de la littérature sur le diabète gestationnel publiée par la HAS en 2005 rapportait qu'aucune étude à long terme répondant à des critères de bonne qualité méthodologique ne permettait d'étayer cette hypothèse. L'existence d'une obésité parentale serait en revanche un facteur de risque.

les facteurs de risque de diabète gestationnel sont :

- un âge compris entre 25 et 40 ans ;
- un indice de masse corporelle (IMC) maternel avant la grossesse compris entre 25 et 30 kg/m² ;
- une origine géographique non caucasienne (les femmes d'origine caucasienne auraient un risque plus faible) ;
- les antécédents familiaux de diabète ;
- un antécédent personnel de diabète gestationnel, de mort fœtale *in utero* ou de macrosomie (poids de naissance > 4 kg).

Les antécédents de macrosomie fœtale

Les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé sont classiquement identifiées comme ayant un risque élevé de développement de diabète.

En dépit de l'absence de démonstration claire liée aux insuffisances méthodologiques des études, la HAS a considéré qu'il existe un lien entre la macrosomie fœtale et le risque de diabète maternel.

Les antécédents familiaux de diabète

L'ensemble des études épidémiologiques étrangères concorde vers une augmentation du risque de survenue de diabète de type 2 chez les sujets ayant des antécédents familiaux de diabète (risque relatif de diabète compris entre 1,7 et 4,8 selon les études et le degré de parenté). Cependant les données de la cohorte DESIR (citée ci-dessus), n'ont mis en évidence aucune différence significative de la prévalence du diabète en fonction de l'existence ou non d'antécédents familiaux de diabète.

Bien que les données de la littérature ne permettent pas d'évaluer l'influence du degré de parenté sur le risque de diabète, les recommandations françaises restreignent la population cible aux antécédents du premier degré (père, mère, frère, sœur).

Les anomalies de la glycorégulation (ou état de prédiabète)

¼ Le diagnostic biologique de prédiabète permet d'identifier les sujets qui risquent de développer à moyen terme un diabète.

¼ La réduction du risque de prédiabète par une activité physique régulière et une réduction des apports caloriques alimentaires permet de prévenir ou de différer l'apparition du diabète de type 2.

Les marqueurs de risque de diabète de type 2 :

Sont associés à un risque de diabète augmenté, mais le lien de causalité n'a pas été clairement démontré. Ces marqueurs de risque sont les suivants :

- une hypertension artérielle (pression artérielle systolique > 140 mmHg ou pression artérielle diastolique > 90 mmHg) ;
- une dyslipidémie (HDL-cholestérolémie < 0,35 g/l [0,9 mmol/l] ou triglycéridémie > 2 g/l [2,3 mmol/l]) ;
- un tabagisme chronique ;
- un antécédent d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance ou de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin ;
- un antécédent de syndrome des ovaires polykystiques
- Cas particulier des personnes en situation de précarité :

Les études faites en population dite précaire mettent en évidence une plus forte prévalence du diabète dans ces populations, une morbi-mortalité liée au diabète plus élevée malgré un âge plus jeune, des facteurs aggravants plus fréquents (tabagisme chronique notamment).

Les marqueurs de risque correspondent à des pathologies associées au diabète pour lesquelles le lien de causalité n'a pas été clairement démontré. Dans les recommandations françaises, il a été décidé que la recherche d'une simple association entre un facteur de risque et le diabète était suffisante, que l'association soit

indépendante ou non des autres facteurs de confusion et qu'il existe une relation de causalité ou non.

L'hypertension artérielle

Les données des études (13 études de cohortes ou transversales internationales publiées entre 1990 et 2002) rapportées dans la recommandation ANAES de 2003 « Principes de dépistage du diabète de type 2 » ayant calculé le risque relatif de diabète chez des sujets hypertendus montrent qu'il variait suivant les études entre 1,14 et 2,68 pour les études de cohortes et entre 1,6 et 2,6 pour les études transversales.

Les dyslipidémies

Les résultats des études (10 études transversales ou de cohorte publiées entre 1989 et 1999) rapportées dans la recommandation ANAES de 2003 « Principes de dépistage du diabète de type 2 » ayant analysé l'association entre les anomalies lipidiques et le risque de diabète ne sont pas concordantes. L'augmentation de risque relatif de diabète n'était pas statistiquement significative en ce qui concernait l'hypercholestérolémie totale, la diminution de la HDL-cholestérolémie et l'hypertriglycémie.

Dans la cohorte DESIR, les hommes traités pour une dyslipidémie étaient significativement plus nombreux chez les diabétiques que chez les non diabétiques (14 % *versus* 7 %, $p = 0,004$).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été discutés pour expliquer l'effet potentiellement délétère d'une dyslipidémie dans la survenue d'un diabète : altération de l'insulinosensibilité et de la sécrétion d'insuline.

Le tabagisme chronique

Une association significative entre le tabagisme et le risque de diabète de type 2 a été mise en évidence par une méta-analyse publiée en 2007 [26] sans pouvoir établir cependant le lien de causalité :

- comparativement aux non fumeurs, le risque relatif (RR) de diabète pour les fumeurs était plus élevé pour les gros fumeurs (≥ 20 cigarettes/jour ; $RR = 1,61$ [IC95 % = 1,43-1,80]) comme pour les petits fumeurs (< 20 cigarettes/jour ; $RR = 1,29$ [IC95 % = 1,13-1,48]) ;
- comparativement aux personnes qui n'ont jamais fumé, le risque de diabète pour les anciens fumeurs était plus élevé ($RR = 1,23$ [IC95 % = 1,14-1,33]).

Dans la cohorte DESIR, le pourcentage d'hommes fumeurs était statistiquement supérieur chez les diabétiques que chez les non diabétiques (37 % *versus* 24 %, $p = 0,0009$). Cette différence n'était pas retrouvée chez la femme.

Les antécédents d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance ou de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin

Les antécédents de faible poids de naissance ou de retard de croissance intra-utérin

semblent être des marqueurs de risque de diabète, mais les données sont encore insuffisantes pour définir le risque avec précision.

Les antécédents de syndrome des ovaires polykystiques

La recommandation ANAES de 2003 « Principes de dépistage du diabète de type 2 » a identifié ce marqueur de risque de diabète de type 2 sur la base des résultats d'études de cohortes qui montraient que la prévalence du diabète de type 2 était plus élevée chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (risque multiplié par 2,8).

03 ELEMENTS A L'ORIGINE DE L'HYPERGLYCEMIE

1. FACTEURS GENETIQUES
2. TROUBLES METABOLIQUES
3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

FACTEURS GENETIQUES :

- Mode de transmission inconnu mais très forte influence génétique: la concordance chez les jumeaux homozygotes est de 100 %
- Il s'agit certainement d'une maladie polygénique : de nombreux gènes sont déjà sur la liste des suspects.
- Petit apparté sur 2 cas de diabètes anciennement inclus dans les DNID et dont l'origine monogénique est désormais établie :
 - Le MODY (Maturity Onset Diabete of the Young) : diabète similaire à un D2 survenant de façon précoce, chez un sujet jeune avant l'âge de 40ans, de transmission autosomique dominante. . Il est caractérisé par une altération de la sécrétion insulinique et par une absence de trouble de la sensibilité à l'insuline.il est d'origine génétique dont il existe 5 types et dont la conséquence est une baisse de la sensibilité des cellules bêta au glucose.
 - Les diabètes mitochondriaux : diabète dû à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial (transmission maternelle). Il est souvent associé à des troubles neuro-sensoriels (souvent unesurdité).

TROUBLES METABOLIQUES :

Un âge avancé, du surpoids ou de l'obésité androïde, une mauvaise alimentation, la sédentarité, l'hypertension artérielle, l'alcool et le tabagisme.

- 2 anomalies métaboliques sont en cause :

Insulinorésistance

- Défaut d'action de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles {FOIE, TISSU ADIPEUX, MUSCLE) de mécanisme complexe et partiellement connu.
- l'insuline était une hormone anabolisante et hypoglycémiante puisque, schématiquement, elle s'oppose à la présence dans le sang du glucose et des lipides :
 - Dans le foie : elle favorise le stockage et empêche la libération du glucose. Donc, en cas d'IR, il existe une baisse de la captation du glucose et une augmentation de la production hépatique de glucose (surtout à jeun).

- Dans les muscles striés: elle favorise l'entrée du glucose. Donc, en cas d'IR, il existe une baisse de la captation de glucose et de la glycogénogenèse.

- Dans le tissu adipeux: elle empêche la libération des acides gras. Donc, en cas d'IR, il existe un afflux d'acides gras qui, schématiquement, aboutit à une augmentation des triglycérides et à une baisse du HDL-c.

2 cas de figures sont alors envisageables :

- Ou bien le pancréas fonctionne correctement et il réagit à cette ascension de la glycémie par un hyperinsulinisme compensatoire. La glycémie reste alors dans les normes et le sujet ne devient pas diabétique.

- Ou bien le pancréas ne peut s'adapter à cette demande accrue et ne sécrète pas assez d'insuline. Ce trouble de l'insulinosécrétion, d'évolution progressive, doit obligatoirement être associé à l'IR pour aboutir au diabète.

Troubles de l'insulinosécrétion

- Sans ce mécanisme, pas de diabète!! Il existe probablement une composante génétique différente de l'insulinorésistance.

- A un moment donné, le pancréas ne sécrète plus assez d'insuline pour répondre à la demande accrue et une hyperglycémie, d'abord post-prandiale puis à jeun, apparaît.

- De plus, 2 phénomènes renforcent la susceptibilité génétique, créant un cercle vicieux:

- La dyslipidémie provoquée par l'IR auto-entretient celle-ci et aggrave le déficit d'insulinosécrétion (lipotoxicité).

- L'hyperglycémie à jeun ou post-prandiale provoquée par le déficit d'insulinosécrétion auto-entretient celui-ci (glucotoxicité) et aggrave l'IR.

- Pour résumer, le trouble s'auto-entretient et s'aggrave. Ce qui fait qu'à un moment, les besoins en insuline du corps ne seront plus couverts par la sécrétion des cellules bêta et le patient se retrouvera en carence relative en insuline, ce qui provoque une hyperglycémie chronique qui, lorsque les critères sont atteints, aboutit au diabète.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX : OBESITE ET SEDENTARITE

- L'obésité androïde joue un rôle important dans la survenue d'un D2 puisqu'elle est le principal facteur favorisant l'IR. La sédentarité interviendrait également, à un moindre niveau, mais suffisant pour motiver une activité physique régulière.

- Or, l'IR s'accompagne d'un cortège de troubles métaboliques souvent regroupés sous le nom de syndrome métabolique (obésité androïde, dyslipidémie, HTA, troubles de la glycémie).

- L'IR étant l'une des deux conditions obligatoires pour aboutir au D2, la présence de ce dernier est donc fréquemment associé à celle des anomalies du syndrome métabolique.

- Dans ce cortège de signe, on retrouve 4 des 5 principaux facteurs de risque cardiovasculaires. Par conséquent, du fait de son association au syndrome métabolique, le diabète de type 2 annonce d'emblée la présence de nombreux FDRCV et, donc, d'un haut risque cardiovasculaire.

- ❖ *Du fait de la présence fréquente des éléments du syndrome métabolique, il faut considérer le patient diabétique de type 2 avant tout comme un sujet à haut risque cardiovasculaire, indépendamment de l'équilibre du diabète.*

- D'autres pathologies sont liées à l'IR et au déficit d'insulinosécrétion:
 - Les sujets insulino-résistants ont plus fréquemment une hyperuricémie et une goutte, un syndrome d'apnée du sommeil, un syndrome des ovaires polykystiques, une NASH et des cancers du sein, du côlon et de l'endomètre.
 - Un trouble de l'insulinosécrétion précoce peut être révélé par une situation physiologique d'IR telle que la grossesse (diabète gestationnel)
- La part génétique de ces anomalies étant importante, on en déduit, en pratique, que retrouver ces divers troubles dans les antécédents personnels ou familiaux d'un individu le place à haut risque de développer un diabète de type 2.

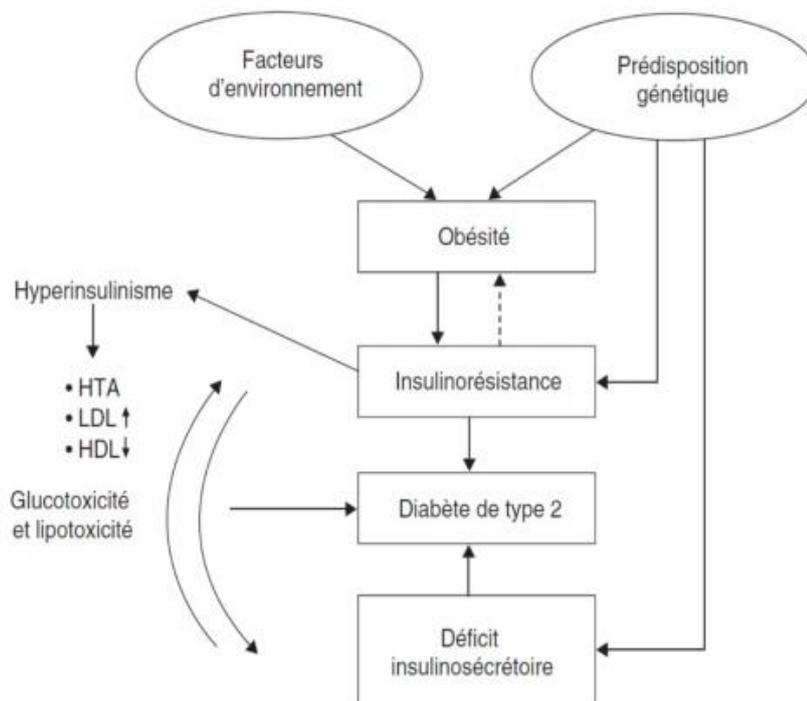
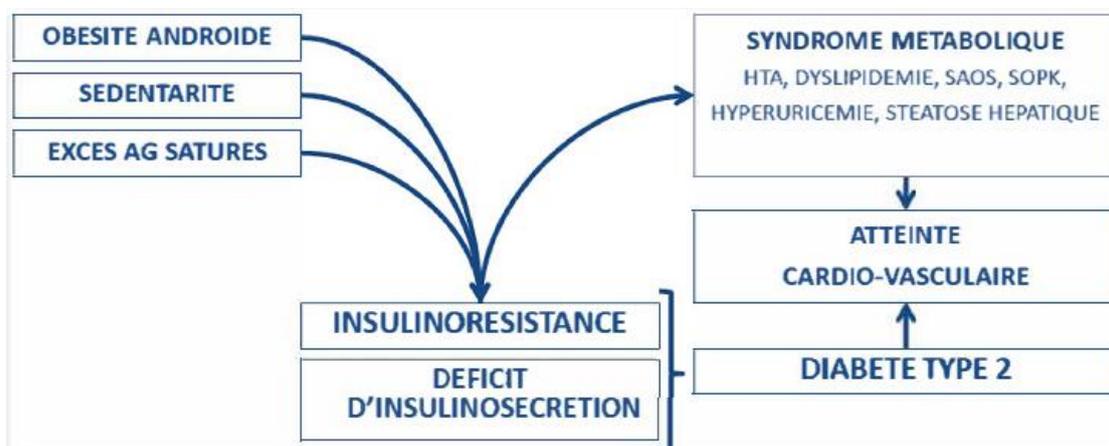


Figure 1 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2



DIAGNOSTIC DU DIABETE 02 :

Les examens nécessaires sont simples et peu coûteux:

- Une bandelette urinaire (recherche de glycosurie et cétonurie)
- Une glycémie capillaire
- Une glycémie veineuse qui documentera le diagnostic.

Le diagnostic de diabète est simple

- BU : la BU est pratiquée systématiquement si l'on suspecte un diabète.
- Glycosurie importante, qui témoigne de l'hyperglycémie chronique.
- Cétonurie: si elle est faible (1 croix), il s'agit d'une cétose de jeûne (quasi-physiologique). Si elle est importante (3 ou 4 croix), il faut rechercher une céto-acidose diabétique.
- Glycémie capillaire (cétonémie sur certains lecteurs) et veineuse: hyperglycémie.

Le diagnostic de type 2 est essentiellement clinique

• Terrain:

- Surpoids / obésité
- Age mûr (mais apparition de cas de D2 chez des adolescents obèses)

• Antécédents familiaux:

- Diabète de type 2 ou intolérance au glucose
- Diabète gestationnel

• Antécédents personnels:

- Intolérance au glucose
- Diabète gestationnel (témoigne d'un trouble de l'insulinosécrétion).
- Eléments du syndrome métabolique:

Hypertriglycéridémie ou dyslipidémie mixte avec HDL abaissé

HTA

Obésité androïde +++

- Comorbidités de l'insulinorésistance (hors syndrome métabolique)

SOPK

NASH

SAHOS

Hyperuricémie et goutte

- En l'absence d'insulino-requérance : pas de signes d'insulinopénie (syndrome cardinal, cétose).
- Présence de complications dégénératives du diabète : fréquentes au moment du diagnostic.

Du fait du caractère asymptomatique, il existe constamment un retard au diagnostic. Celui ci est donc posé après une durée d'évolution longue dans un contexte de déséquilibre prolongé... soit les deux facteurs de risque de survenue de complications dégénératives. Cela explique leur présence fréquente au moment du diagnostic.

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique devant précéder l'institution du traitement est simple mais doit être systématique afin d'adapter le mieux possible la thérapeutique à la maladie et, surtout, aux complications déjà présentes.

-IL FAUT SUSPECTER LE DIABETE:

devant un patient porteur de facteurs de risque ou de complications spécifiques ou non, du diabète.

-IL FAUT CONFIRMER LE DIABETE:

BU, glycémie à jeun (voir, dans le chapitre sur les généralités, les moyens et critères du diagnostic).

-IL FAUT EFFECTUER UN BILAN SOIGNEUX DES COMPLICATIONS

DEGENERATIVES : (les 6 sites)

- Ophtalmologiques:

- Examen ophtalmologique complet avec fond d'œil (OS)
- La 1^{ère} angiographie à la fluorescéine est pratiquée au diagnostic, le rythme de suivi est décidé par le spécialiste.

- Rénales:

- Créatinine avec calcul de la clearance par la formule CKD-EPI
- Protéinurie à la BU+ +/- microalbuminurie ou protéinurie des 24 heures

- Neurologiques: examen neurologique complet (y compris des appareils concernés par la neuropathie végétative)

- Cardiovasculaires:

- Recherche des autres FDRCV (tabac, HTA, ATCD personnels et familiaux, dyslipidémie).
- Examen complet du cœur et des vaisseaux (carotide, aorte, MI dont les IPS)
- ECG de repos
- Doppler artériel des vaisseaux du cou (car mal corrélé à la clinique)
- +/- Echographie cardiaque (si signes d'insuffisance cardiaque/ HVG à l'ECG)
- +/- Doppler artériel des MI (si AOMI symptomatique ou indication)
- +/- Epreuve d'effort (selon les indications - voir complications chroniques)
- +/- Coronarographie (si indiquée - après arrêt des biguanides, bien sûr!!)

- Infections: examen stomatologique avec panoramique dentaire et examen cutané.

- Sans oublier l'HbA1c

Ce bilan de 1^{ère} intention à la recherche des complications citées précédemment est généralement NORMAL, puisqu'il est effectué au tout début de la maladie. D'autres examens pourront cependant être pratiqués en cas d'anomalies. En revanche, la présence d'une complication est atypique et doit faire approfondir l'enquête étiologique.

-IL FAUT ETABLIR LE TYPE 2 : SOIT CELUI-CI EST EVIDENT...

- Interrogatoire et examen clinique (âge, poids, terrain de comorbidités métaboliques, ATCD familiaux de diabète, sémiologie peu bruyante)
- Recherche d'une cétonurie (BU ou bandelette)

- Présence fréquente de complications au diagnostic mais l'absence de complication n'élimine pas un D2.

-SOIT IL L'EST MOINS : IL FAUT S'ASSURER ELIMINER UNE CAUSE DE DIABETE SECONDAIRE :

- Recherche des auto-Ac (éliminer un LADA): Ac anti-GAD, IA2, insuline, anti-ICA, anti-ZnT8
- Bilan étiologique guidé par les arguments cliniques atypiques, en particulier
 - Une hémochromatose (coefficient de saturation de transferrine).
 - Une pancréatite chronique chez tout alcoolique (ASP, bilan de malabsorption)
 - Un cancer du pancréas chez tout sujet âgé, mince, surtout s'il a une AEG (angio-TDM pancréatique)

-IL FAUT RECHERCHER UNE COMORBIDITE METABOLIQUE ASSOCIEE :

dans le cadre du syndrome métabolique ou de l'insulinorésistance

- Obésité, bilan lipidique, TA: recherchés dans les FDRCV
- SAHOS: Un dépistage est recommandé, même avec peu d'arguments cliniques spécifiques
- NASH : bilan hépatique de base à la recherche d'une cytolysse qui devra mener à un bilan étiologique pour éliminer une autre cause
- Hyperuricémie et goutte: anamnèse, dosage de l'uricémie
- SOPK : interrogatoire et examen clinique recherchant les critères de Rotterdam (hyperandrogénie, troubles du cycle) éventuellement complété d'un dosage de testostérone totale, de 17 hydroxyprogestérone et d'une échographie pelvienne endovaginale après avoir éliminé un syndrome de Cushing, une hyperprolactinémie et une tumeur virilisante.
- Dépistage des cancers du côlon et du sein

-IL FAUT PENSER A DEPISTER UN SYNDROME DEPRESSIF

Physiopathologie :

La connaissance de la physiopathologie du diabète est à l'origine du développement des différentes thérapies existantes dans le diabète de type 2, raison pour laquelle nous détaillons les tenants et aboutissants de ce trouble glycémique.

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Il se caractérise par la perte progressive des capacités sécrétoires de l'insuline, accompagnée d'une augmentation de la résistance à l'insuline.

Le diabète de type 2 est secondaire soit à une résistance prédominante (mais à spectre variable) à l'action de l'insuline avec déficit insulinosécrétoire relatif, soit à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline.

Le développement du diabète de type 2 se fait schématiquement en trois étapes : insulinorésistance, hyperinsulinisme (adaptation du pancréas à la demande accrue par l'insulinorésistance), insulinodéficience.

L'insuline est une hormone peptidique pancréatique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans. Elle est vitale pour l'organisme en raison de son rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du glucose sanguin par son effet hypoglycémiant. Sa concentration varie, entre autres, selon l'état nutritionnel et l'activité physique. Elle permet l'entrée et le stockage du glucose dans les organes cibles, appelée glyco-génogénèse au niveau hépatique et musculaire, mais aussi l'utilisation du glucose via l'oxydation par la glycolyse au niveau musculaire, et elle inhibe la néoglucogénèse hépatique.

L'insuline est également indispensable à la régulation lipidique en permettant le stockage des acides gras appelé lipogénèse, et surtout en inhibant la lipolyse à l'origine de l'acidocétose.

➤ C'est une maladie complexe qui se caractérise donc par :

e) Le trouble de l'insulinosécrétion :

L'insulinorésistance entraîne à son tour l'insulinopénie qui est un trouble de l'insulinosécrétion ; celle-ci ne permettant plus à l'organisme de compenser l'augmentation des besoins en insuline.

L'organisme est donc incapable d'adapter sa production d'insuline aux besoins des tissus cibles.

Malgré une production d'insuline par le pancréas, son action n'est plus suffisante et il en résulte des dysfonctionnements cellulaires.

f) L'insulinorésistance :

L'insulinorésistance est un mécanisme complexe. Elle résulte de l'interaction entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux (nutrition, activité sportive...). Ces différents facteurs environnementaux sont responsables de divers effets délétères tels que phénomènes de l'inflammation, du stress oxydant et d'accumulation de lipides dans différents tissus.

Ces phénomènes entraînent une diminution de l'action de l'insuline au niveau des organes cibles tels que le foie, les muscles ou encore le tissu adipeux et une toxicité sur les cellules bêta pancréatiques. La façon dont les cellules bêta pancréatiques vont répondre à ce « stress métabolique » dépend grandement de facteurs génétiques et c'est l'ensemble de ces phénomènes qui conduit progressivement à l'apparition d'un diabète de type 2.

g) L'effet incrétine

Plus récemment, un autre acteur du développement du diabète de type 2 a été mis en évidence. Il s'agit de « l'effet incrétine » qui correspond au différentiel de sécrétion insulino-induite par une charge glucosée orale par rapport à celle induite par une administration intraveineuse de glucose reproduisant des glycémies identiques. De cette découverte ont émergé

de nouvelles molécules en 2008 permettant une avancée nouvelle dans la prise en charge du diabète de type 2, raison pour laquelle il est intéressant d'en préciser le fonctionnement.

Les incrétines sont des hormones sécrétées par l'intestin en réponse à l'ingestion de glucides oraux qui amplifient la sécrétion d'insuline en période post prandiale. Il existe une différence de sécrétion d'insuline en réponse au passage de glucose dans l'intestin par rapport à une injection de glucose directement dans la circulation sanguine (cf figure 1). En effet, même si cette sécrétion est amplifiée dans les deux cas, l'augmentation sera plus importante dans la première situation.

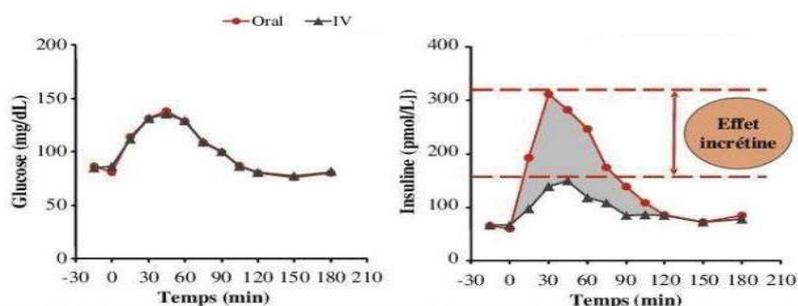


Figure 2 : Description de « l'effet incrétine »

Ceci s'explique par l'activation de deux hormones intestinales qui en passant dans la circulation sanguine vont stimuler les récepteurs des cellules β de Langerhans et amplifier la sécrétion insulinaire. Parallèlement, ces incrétines diminuent la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est trop basse. Ces hormones sont principalement le GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*) sécrété par les cellules de l'iléon, et le GIP (*Glucose dependant Insulinotropic Polypeptide*) sécrété dans le duodénum. La demi-vie des incrétines est très courte (quelques minutes) car elles sont rapidement dégradées par l'enzyme DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4). Ce phénomène d'« effet incrétine » participe donc activement à la régulation glycémique. Or chez les patients diabétiques de type 2 ce phénomène est réduit avec une diminution de la sécrétion de GLP1 et une réponse à la sécrétion de GIP amoindrie. Par conséquent, le pic d'insuline est diminué et retardé après le repas et la glycémie augmente anormalement. Ces hormones ne sont sécrétées qu'en réponse à l'ingestion de glucides. Elles ne stimulent la production d'insuline qu'en cas d'hyperglycémie ce qui en fait des cibles thérapeutiques de choix puisqu'elles n'exposent pas au risque d'hypoglycémie même en cas d'amplification de leur mode d'action. Ainsi, deux modèles thérapeutiques ont été développés visant à renforcer l'action des incrétines : il s'agit des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs des DPP4.

h) Les transporteurs rénaux

Enfin, un dernier acteur du développement du diabète de type 2 ne doit pas être négligé. Le rein filtre à travers ses glomérules 180 litres de sang par jour alors que seulement quelques litres d'urine sont éliminés quotidiennement. L'ensemble du glucose circulant est normalement filtré et réabsorbé sous l'effet de transporteurs et de co transporteurs de glucose comme le SGLT2 (*sodium-glucose linked transporter 2*) qui réabsorbe entre 80 et 90 % du glucose dans le tube contourné distal. Lorsque ce seuil de réabsorption est dépassé, une glycosurie apparaît. Un patient non diabétique peut présenter une glycosurie au-delà de 1,60 g/l de glycémie, mais ce seuil est plus haut chez les patients diabétiques qui ont une meilleure tolérance du seuil de réabsorption. Chez les diabétiques, les transporteurs sont en effet plus exprimés et la capacité de réabsorption est donc augmentée par rapport aux témoins. Des thérapeutiques visant à inhiber l'action du SGLT2 et à augmenter l'excrétion urinaire de glucose ont obtenu l'AMM et sont depuis quelques mois commercialisées en France.

- La physiopathologie du diabète de type 2 implique de nombreux tissus et organes dont :

Le pancréas, le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le cerveau, le tractus gastro-intestinal et le rein. La sensibilité réduite à l'insuline (ou résistance à l'insuline) de cellules que ce soit dans le foie, le muscle et le tissu adipeux couplé à un déclin à terme des fonctions des cellules β -pancréatiques entraîne une production

d'insuline perturbée, ce qui résulte à terme en hyperglycémie, ce qui marque un diabète de type 2.

Le pancréas

La modification de l'action de l'insuline et des fonctions des cellules β -pancréatiques apparaît relativement tôt dans le diabète de type 2. La résistance à l'insuline peut même être détectée jusqu'à 10 ou 20 ans avant l'apparition d'un diabète de type 2. Le passage d'une intolérance au glucose à un diabète de type 2 peut s'associer à une perte de jusqu'à 80% des cellules β -pancréatiques.

Les différents mécanismes qui entrent en jeu dans la diminution des fonctions des cellules β -pancréatiques incluent tout d'abord la génétique. Un nombre de gènes associés avec l'insuline et la perte de fonction des cellules β a été identifié chez les patients atteints de diabète de type 2.

Parmi eux, des variantes génétiques associées au développement du pancréas ainsi qu'au stockage et au relargage de l'insuline. Avec la résistance à l'insuline vient une augmentation du besoin de biosynthèse et de relargage de celle-ci. Il a été proposé alors qu'un polymorphisme génétique, chez les patients prédisposés au diabète de type 2, conduit à un échec de l'adaptation des cellules β à la demande, toujours plus grande, en insuline de l'organisme.

De nombreuses études montrent aussi une perte de fonction des cellules β et de la sécrétion d'insuline avec l'âge. Ce qui semble consistant avec une prévalence plus élevée du diabète de type 2 chez les personnes vieillissantes.

L'obésité et le manque d'activités physiques sont également des facteurs de risque majeurs impliqués dans l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 dans le monde et sont associés avec la résistance à l'insuline. Un régime riche en sucres rapides induit une augmentation de l'insuline et du taux de glucose sanguin et l'accumulation de graisse dans le foie et les muscles ce qui augmente la résistance à l'insuline de ces tissus. La demande en insuline est augmentée et à long terme peut amener à la perte des fonctions des cellules β .

L'exposition chronique des cellules β à des taux élevés de glucose altère alors leur fonction et la sécrétion d'insuline. Les mécanismes impliqués dans la « glucotoxicité » restent encore méconnus, mais comprennent une altération certaine de l'expression du gène de l'insuline, du stress oxydatif et une apoptose massive des cellules β . Enfin, des concentrations élevées d'acides gras libres dans le sang altèrent également la sécrétion d'insuline chez les patients à risque de développer un diabète de type 2.

Le foie

Le foie est l'organe principal de la production de glucose dans le corps. La production et le relargage de glucose hépatique dans la circulation viennent à la fois de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse. Chez les patients atteints de diabète de type 2, il y a surproduction de glucose dans le foie, car il devient résistant aux effets de l'insuline. D'autres facteurs tels que l'augmentation du glucagon circulant et une augmentation de la sensibilité au glucagon du foie participent à la production accrue de glucose par cet organe.

Le muscle

Le transport stimulé par l'insuline de glucose dans le muscle squelettique est le principal mécanisme pour disposer du glucose exogène. Le transporteur majeur dans l'assimilation du glucose par le muscle squelettique est le « glucose transporter 4 » (GLUT4) il est également exprimé dans les adipocytes et le muscle cardiaque et est responsable de l'assimilation du glucose dans ces différents tissus.

L'insuline et l'exercice stimulent la translocation de GLUT4 à la surface de la membrane des cellules musculaires ce qui entraîne une augmentation de l'assimilation du glucose. Chez les patients atteints de diabète de type 2, le muscle squelettique est résistant à l'action de l'insuline à cause de défauts dans la signalisation de l'insuline elle-même et une faible activité physique en général. Cela entraîne une diminution de l'assimilation du glucose qui cause à terme une hyperglycémie.

Le tissu adipeux

Chez les patients atteints de diabète de type 2, les adipocytes sont résistants aux effets antilipolytiques de l'insuline, ce qui résulte en une élévation des acides gras libres.

L'augmentation de la gluconéogenèse, une résistance à l'insuline du foie et des muscles et l'altération de la sécrétion de l'insuline elle-même.

Un tissu adipeux non fonctionnel produit aussi de nombreuses cytokines inflammatoires et en

même temps ne permet pas de libérer les adipocytokines sensibles à l'insuline. En contraste avec le tissu adipeux blanc qui stocke l'excès d'énergie sous forme de triglycérides, le tissu adipeux brun présent aussi chez les humains adultes utilise des triglycérides intracellulaires dans des vacuoles comme principale source d'énergie pour produire de la chaleur. La graisse brune joue un rôle important dans le contrôle de poids et le métabolisme énergétique. Néanmoins, le rôle de cette graisse brune dans la pathologie du diabète de type 2 reste à élucider.

Le cerveau

L'insuline peut traverser la barrière hématoencéphalique et moduler l'expression de divers neuropeptides impliqués dans la prise de nourriture et la suppression de l'appétit.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le cerveau peut devenir résistant à l'insuline, à tel point que l'effet inhibiteur d'appétit de l'insuline est perdu. Chez les patients atteints de diabète de type 2, comme les fonctions des cellules β diminuent sans cesse, la sécrétion d'amylin qui est un peptide synthétisé et co-sécrété avec l'insuline par les cellules β , est réduite et ses effets de satiété s'évanouissent. De même pour la leptine et la ghreline qui sont deux autres hormones qui agissent sur la prise alimentaire et plus généralement sur l'homéostasie du poids. La leptine est principalement produite et sécrétée par les adipocytes, et sa concentration dans le sang est proportionnelle au pourcentage de masse grasseuse corporelle. L'effet principal de la leptine est de diminuer la prise alimentaire et le poids en agissant sur des zones de l'hypothalamus impliquées dans le comportement alimentaire et l'équilibre énergétique. De nombreux individus atteints de diabète de type 2 sont obèses, ont de hauts niveaux de leptine circulante, et sont résistants à la leptine exogène. Néanmoins,

une sous-catégorie d'individus obèse a un faible taux de leptine circulant et chez ces individus la leptine exogène améliore l'obésité. Mais même si les traitements à la leptine exogène améliorent le diabète chez l'animal le traitement des diabétiques obèses avec cette hormone n'augmente pas leur sensibilité à l'insuline. La ghreline est principalement sécrétée par l'estomac lors des périodes de restriction calorique et agit sur le système nerveux central pour augmenter la prise alimentaire. La ghreline et son récepteur sont aussi présents dans les ilots pancréatiques. Chez les individus en bonne santé, la ghreline exogène réduit la sécrétion d'insuline et cause une hyperglycémie. De faibles taux de ghreline dans le plasma sont associés avec une augmentation de la résistance à l'insuline et de la prévalence de diabète de type 2.

L'intestin

Le "Glucagon-like peptide-1" (GLP-1) et le " glucose-dependent insulintropic polypeptide" (GIP) sont des hormones relarguées par l'intestin en réponse à l'ingestion de nutriments.

Le GLP-1 et le GIP agissent sur les cellules β pour stimuler la sécrétion d'insuline et sont responsables à 60% de la sécrétion d'insuline qui suit un repas. Le GLP-1 apporte aussi la satiété et inhibe la sécrétion de glucagon, ce qui réduit la production de glucose hépatique. Les patients atteints de diabète de type 2 ont une altération de la sécrétion de GLP-1 et une réponse réduite au GIP.

Le rein

Dans des conditions normales, plus de 99% du glucose est filtré par les reins et réabsorbé dans les tubules proximaux. Une fois que la concentration en glucose dépasse le niveau maximum assimilable par le rein pour la réabsorption (approximativement 180 mg/dL), du glucose commence à apparaître dans les urines.

Une étude récente a montré que la capacité du rein à réabsorber le glucose est augmentée chez les patients atteints de diabète de type 2 comparés aux individus sains. Ceci entraîne chez les patients atteints de diabète de type 2, une réabsorption du glucose en excès et son renvoi vers la circulation ce qui potentiellement empire l'hyperglycémie.

Le foie et les reins sont les seuls organes qui possèdent les enzymes requises pour la gluconéogenèse et qui relarguent le glucose nouvellement formé dans la circulation.

La gluconéogenèse rénale représente approximativement 20% du glucose total relargué dans la circulation, le foie contribuant au reste (Stumvoll et al., 1995). Il a été suggéré que la synthèse du glucose rénal était augmentée chez les patients atteints de diabète de type 2.

Du coup, chez les patients atteints de diabète de type 2, les reins pourraient exacerber l'hyperglycémie par une réabsorption continuelle du glucose et une augmentation de sa production.

Evolution naturelle :

Dans l'histoire de la maladie, on distingue 03 phases évolutives du diabète de type 2 :

- une phase avec des anomalies de la glycorégulation ;
- une phase avec une glycémie élevée mais asymptomatique ;
- une phase clinique avec symptômes et complications.

La transition entre une glycémie normale et un état de diabète se fait par l'apparition d'un trouble de la glycorégulation. Durant cette période, une hyperglycémie s'installe sans dépasser le seuil diagnostique de diabète, parallèlement à l'insulinorésistance. Le seuil de préoccupation retenu est une glycémie à jeun supérieure à 1,10 g/l (et inférieure à 1,26 g/l). La prévention à travers la modification du mode de vie est essentielle à cette étape pour limiter l'évolution de la maladie.

En réponse à l'insulinorésistance et au trouble de l'insulinosécrétion qui s'installent progressivement au stade précoce de la maladie, les îlots de Langerhans s'adaptent par hyperplasie et hypertrophie pour augmenter la sécrétion insulinique. Bien qu'augmentée en valeur absolue, cette sécrétion reste proportionnellement trop faible par rapport au niveau de sensibilité à l'insuline qui diminue progressivement, en lien avec un seuil « *glucose sensor* » des cellules pancréatiques qui ne cesse d'augmenter par l'effet gluco- et lipotoxique de l'hyperglycémie chronique.

Lorsque la sécrétion des cellules β pancréatiques commence à s'épuiser, le diabète s'installe avec une glycémie à jeun dépassant le seuil diagnostique de 1,26 g/l. L'étude UKPDSa a montré que la masse de cellules β était déjà réduite en moyenne de 50 % lors de l'inclusion dans l'étude pour hyperglycémie modérée.

Une fois le diabète installé, seul le dépistage permet d'en faire le diagnostic précoce. Cette phase infraclinique qui évolue sur une période assez longue (une dizaine d'années), est essentielle à découvrir précocement afin de limiter l'évolution du diabète et ses complications prévisibles. Lorsque le diabète devient symptomatique, c'est le signe de l'évolution des complications aiguës ou chroniques (micro- et/ou macro-vasculaires) qui auront une influence considérable sur l'espérance de vie des patients diabétiques. En raison du déclin progressif et inéluctable du fonctionnement des cellules β , l'insulinopénie s'aggrave jusqu'à ce que la sécrétion endogène devienne insuffisante, rendant à terme le diabète insulino-requérant en l'absence de tout traitement efficace.

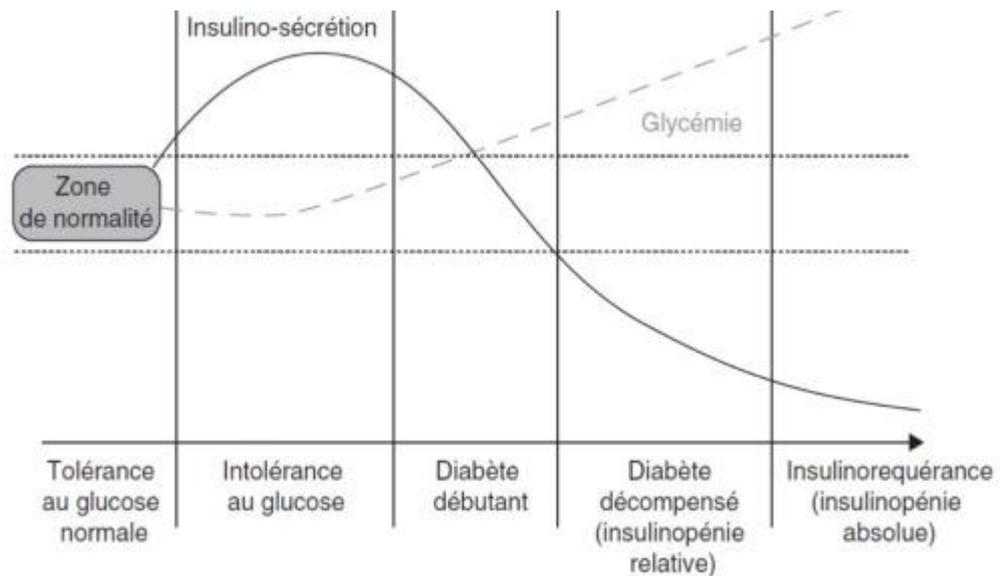


Figure 3 : Histoire naturelle du diabète de type 2

Phase avec anomalies de la glycorégulation

La phase pendant laquelle la glycémie est au-dessus des valeurs considérées comme normales ($> 1,10$ g/l ou $6,0$ mmol/l) mais au-deçà du seuil défini pour le diabète de type 2 ($1,26$ g/l ou $7,0$ mmol/l) est décrite comme une phase de troubles de la glycorégulation ou état de prédiabète. Ces anomalies de la glycorégulation ont été identifiées comme étant un facteur de risque de diabète.

Deux situations métaboliques intermédiaires entre l'état où la glycémie est normale et celui où l'hyperglycémie atteint le seuil de diabète ont été identifiées (valeurs seuils fixées par l'OMS en 1999, toujours valides en 2014) :

- **l'intolérance au glucose** (IGT ou *impaired glucose tolerance*) définie par une glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose comprise entre $1,4$ et 2 g/l ($7,8$ et $11,1$ mmol/l) ;

- **l'hyperglycémie modérée à jeun** (IFG ou *impaired fasting glucose*) définie par une glycémie à jeun comprise entre $1,10$ et $1,26$ g/l ($6,0$ et $7,0$ mmol/l).

Qu'il soit défini comme une hyperglycémie modérée à jeun ou une intolérance au glucose, le prédiabète semble être associé à une augmentation du risque ultérieur d'accident vasculaire cérébral.

Phase infraclinique asymptomatique

La phase asymptomatique est caractérisée par une glycémie supérieure à la normale, associée à une absence de complications. Elle évolue sur une période relativement longue (une dizaine d'années) au cours de laquelle le diagnostic ne peut être réalisé que par le dépistage.

Phase clinique avec symptômes et complications

La phase clinique symptomatique est caractérisée par des complications chroniques et parfois aiguës.

¼ Les complications chroniques du diabète de type 2 sont à la fois microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral).

¼ Les complications aiguës du diabète de type 2 sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose (insuline non prescrite ou insuffisamment dosée), mais aussi par hypoglycémie résultant de l'administration de quantités inadaptées d'insuline ou d'insulinosécréteurs par voie orale (sulfamides hypoglycémifiants ou glinides).

Les sujets diabétiques meurent principalement d'une maladie cardiovasculaire.

La mortalité du diabète de type 2 est principalement due aux complications vasculaires de cette pathologie amenant, à terme, à des événements cardiovasculaires graves tels l'infarctus du myocarde (IDM) ou encore des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

La mortalité cardiovasculaire concernait 32 % des personnes diabétiques incluses (données 2001-2006) :

- 11 % liés à une cardiopathie ischémique ;
- 8 % liés à une pathologie cérébrovasculaire.

La surmortalité des personnes diabétiques par rapport aux non diabétiques était multipliée par 2,2 en ce qui concernait les cardiopathies ischémiques, et par 1,8 pour les maladies cérébrovasculaires.

Les deux principales limites à la connaissance de la prévalence réelle du diabète en France sont liées à la méconnaissance de la part du diabète diagnostiqué et non traité par des médicaments et de la part du diabète non diagnostiqué.

Les complications du diabète de type 2 :

L'évolution du D2 est marquée par la survenue de complications et de comorbidités qui devront être recherchées de façon régulière. Ces complications grèvent le pronostic vital et fonctionnel

- Complications métaboliques aiguës
- Complications dégénératives chroniques
- Comorbidités métaboliques

LES COMPLICATIONS METABOLIQUES AIGUES

Dans le cas du D2, il existe 4 complications métaboliques:

- La céto-acidose diabétique
- Le coma hyperosmolaire du diabétique
- L'hypoglycémie
- L'acidose lactique

a. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication iatrogène. Elle peut être due à l'action des sulfamides hypoglycémiantes (il faudra alors rechercher un surdosage et/ou un défaut d'élimination à cause d'une insuffisance rénale, par exemple) ou à une insulinothérapie excessive par rapport aux besoins en insuline. Au fait, avez-vous recherché le facteur déclenchant?

C'est une complication fréquente et désagréable survenant le plus souvent chez les diabétiques de type 1 et qui peut, dans de rares cas, engager le pronostic vital du patient en provoquant un coma hypoglycémique. Le diagnostic de l'hypoglycémie se base sur la triade de Whipple :

- Glycémie veineuse basse
- Signes de neuroglucopénie (carence en glucose au niveau du système nerveux)
- Correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie Le seuil glycémique retenu pour conclure à une hypoglycémie est une glycémie veineuse $< 0,7$ g/L ou < 4 mmol/L)

L'hypoglycémie se caractérise par des signes cliniques de neuroglucopénie :

- Périphériques : mains moites, sueurs, pâleur, angoisse, faim brutale, crampes, tachycardie, palpitations, tremblements, asthénie ...
- Centraux : trouble de la conscience, de la vision, difficulté de concentration, trouble du langage, troubles moteurs, troubles du comportement ... Sa survenue peut être consécutive à une alimentation inadaptée, la consommation d'alcool, une activité physique intense ou inhabituelle, une insuffisance rénale ou hépatique ou encore par la prise de médicaments hypoglycémiantes (insuline mal dosée, sulfamides hypoglycémiantes et glinides). Lorsque le patient est conscient, le traitement de l'hypoglycémie consiste à ingérer immédiatement du sucre rapide par voie orale : 3

carrés de sucre ou 2 cuillères à soupe de miel ou de confiture (à consommer seuls pour exercer leur effet hyperglycémiant). Si le patient est inconscient, la prise en charge du coma hypoglycémique repose sur l'injection de solutés de réhydratation orale (SRO) :

- 2 à 3 ampoules de G30% (glucose hypertonique 30%), par voie intraveineuse, suivi de la pose d'une perfusion de G5% ou G10%.
- 1 ampoule de glucagon (1mg), par voie intramusculaire, répétée toutes les 10 minutes si nécessaire (uniquement chez les patients traités par insulinothérapie). Chez un enfant de moins de 6 ans (< 25 kg), la dose est réduite à une demi ampoule de glucagon (0,5 mg).

b. L'acidocétose

La céto-acidose diabétique est due à une carence en insuline. Apanage du D1, elle peut survenir lors d'un D2 d'évolution longue, lorsque la glucotoxicité a finalement causé une dysfonction de plus de 90 % des cellules bêta du pancréas. Exceptionnellement révélatrice, elle témoigne en revanche d'une insulinoresquérance du D2 et implique une mise sous insulinothérapie. Cette décompensation a fréquemment un facteur déclenchant qu'il faut rechercher et traiter.

L'acidocétose diabétique est une des complications aiguës les plus sévères du diabète, pouvant aboutir au coma voire à la mort du patient : elle constitue une urgence médicale.

Elle survient essentiellement chez les diabétiques de type 1 (> 90%) mais aussi chez les diabétiques de type 2 en situation de stress biologique ou insulinoresquérant. Conséquence d'une carence profonde en insuline, elle induit une accumulation de substances chimiques toxiques pour l'organisme, les corps cétoniques, qui vont être responsables d'une acidification métabolique (baisse du pH sanguin) à l'origine des signes cliniques. Le diagnostic est posé en cas d'hyperglycémie marquée (> 2,55 g/L) associée à une cétonurie et une glycosurie (présence de corps cétoniques et de glucose dans les urines). On distingue 3 stades successifs:

- La cétose : présence de corps cétoniques dans le sang et les urines
 - L'acidocétose : cétose entraînant une baisse du pH (< 7,30) ou du bicarbonate (< 15 mmol/L)
 - Le coma acidocétosique : acidocétose accompagnée de troubles de la conscience
- Lors de la cétose, les premiers symptômes qui vont apparaître sont une polyurie, une polydipsie, un amaigrissement rapide, des crampes nocturnes, des nausées et des vomissements provoquant une perte d'appétit ainsi que des douleurs abdominales intenses. Quand l'acidocétose diabétique devient sévère, des signes d'hyperventilation et de détresse respiratoire (dyspnée de Kussmaul) se manifestent chez le patient, il se déshydrate et son haleine prend une odeur caractéristique d'acétone qui se rapproche de l'arôme de la pomme. Le traitement préventif consiste à établir, en cas de cétose, des règles éducatives pour le patient (maintien des injections même si inappétence, supplément en insuline rapide, recherche de corps cétoniques à la bandelette urinaire). Le traitement curatif, une fois que l'acidocétose diabétique est installée, requiert une

hospitalisation du patient et repose sur l'injection à la seringue électrique d'insuline rapide par voie intraveineuse, associée à une réhydratation pour restaurer l'équilibre hydro- électrolytique du patient.

c. Le coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire du diabétique survient dans des circonstances bien particulières: il s'agit la plupart du temps d'un sujet âgé peu autonome dont la sensation de soif est affectée et dont le traitement est d'efficacité médiocre. La physiopathologie est proche de celle de la céto-acidose (déshydratation et perte énergétique), mais il n'y a pas de céto-genèse du fait de l'insulinosécrétion persistante qui empêche la lipolyse. De survenue progressive, cette complication potentiellement mortelle du fait du terrain, doit pouvoir être prévenue, sa prévention faisant davantage appel à des principes de gériatrie qu'à des principes de diabétologie. Bien entendu, il ne faut pas oublier le facteur déclenchant.

Le coma hyperosmolaire, forme grave de décompensation du diabète, survient majoritairement chez le sujet âgé atteint de diabète de type 2. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité du coma hyperosmolaire reste encore élevée : entre 20 et 40 % en raison des complications et du terrain largement dominé par les sujets âgés. Il survient en général suite à une cause déclenchante, le plus souvent une infection mais aussi les diarrhées et vomissements, venant aggraver une mauvaise accessibilité aux boissons (maisons de retraite, état de démence ...). Au niveau médicamenteux, les diurétiques et les corticoïdes peuvent être des facteurs déclenchants. Chez la majorité des patients, le coma hyperosmolaire est précédé d'une longue phase d'installation pendant laquelle vont se développer progressivement hyperglycémie, polyurie osmotique, déshydratation globale sévère et troubles de la conscience. Cette déshydratation profonde va se manifester cliniquement par une asthénie, une perte de poids et un état confusionnel.

L'absence des signes de cétose, notamment l'haleine cétonique et d'acidose métabolique (pas de dyspnée de Kussmaul) permet de différencier le coma hyperosmolaire du coma acidocétosique. Le diagnostic biologique du coma hyperosmolaire s'établit en cas d'une :

- Hyperglycémie importante (≥ 6 g/L)
- Profonde déshydratation avec hyperosmolalité plasmatique (> 350 mOsm/kg)
- Absence d'acidose et de cétonémie. Sa prise en charge nécessite une hospitalisation d'urgence avec 2 objectifs :
- La correction rapide de la déshydratation à l'aide de solutés de réhydratation orale (NaCl 0,9% puis G 2,5%)
- La réduction de l'hyperglycémie par l'administration d'insuline

d. L'acidose lactique

L'acidose lactique ne devrait plus jamais se voir. Cette complication gravissime au pronostic désastreux est, en effet, une complication iatrogène survenant lors d'un traitement par biguanides. Elle survient dans certains cas précis bien connus

(et qui sont une indication à l'arrêt des biguanides) dont le plus classique est l'injection de produit de contraste iodé. Seule la prévention se révèle ici efficace... elle vise à éviter le facteur déclenchant.

L'acidose lactique est définie par un tableau clinique et métabolique d'acidose sévère consécutif à une accumulation d'acides lactiques dans l'organisme. C'est une complication rare mais de pronostic sévère avec une mortalité évaluée à 50 %. Elle survient le plus souvent chez un diabétique âgé de type 2 traité par metformine (biguanides) sans respect des contre-indications de ce médicament et plus rarement suite à l'absorption excessive de cet antidiabétique oral.

L'acidose lactique dépend de différents facteurs, mais l'insuffisance rénale est le facteur le plus souvent retrouvé : elle entraîne une accumulation de metformine normalement éliminée dans les urines. Les autres causes peuvent être l'insuffisance hépatique, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère, voire l'alcoolisme. En effet, l'alcool majore les effets de la metformine sur la glycémie entraînant une hausse de la lactatémie. [33] Le tableau biologique de l'acidose lactique associe :

- Une acidose métabolique organique avec un $\text{pH} < 7,35$
 - Une hyperlactatémie $> 5 \text{ mmol/L}$
- Le tableau clinique de l'acidose lactique comprend des crampes musculaires, une asthénie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ainsi que de vives douleurs abdominales et thoraciques. Une hospitalisation en urgence et l'arrêt de prise de metformine est indispensable en cas d'acidose lactique confirmée. Le traitement de l'acidose lactique associée à la metformine repose sur l'épuration extrarénale avec tampon bicarbonate. Celle-ci a 2 objectifs :
- Suppléer l'insuffisance rénale qui est souvent présente
 - Permettre l'élimination de la metformine qui est exclusivement rénale. Le charbon activé peut être administré en cas d'intoxication aiguë par la metformine car il va bloquer son absorption par l'organisme.

LES COMPLICATIONS DEGENERATIVES CHRONIQUES

a. Microangiopathies

Les microangiopathies sont des complications spécifiques du diabète qui regroupent les atteintes des petits vaisseaux sanguins de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) et du système nerveux (néphropathie). Elles peuvent causer des troubles de la vision allant jusqu'à la cécité, une insuffisance rénale, ou encore des lésions nerveuses. Les microangiopathies sont précédées par des années d'hyperglycémie chronique qui vont progressivement provoquer une altération des parois des capillaires à l'origine des signes cliniques. Leur apparition va dépendre de la durée du diabète et de l'intensité de l'hyperglycémie.

L'hypertension artérielle, et plus globalement les facteurs de risque cardiovasculaire (surpoids, augmentation des taux de lipides sanguins, tabagisme) peuvent aussi constituer des facteurs d'aggravation des microangiopathies.

Les 4 principaux mécanismes lésionnels sont secondaires à l'hyperglycémie chronique: glycation des protéines, stress oxydant, déséquilibre des systèmes d'agression/défense, accumulation de sorbitol

• Glycation des protéines

- L'excès de glucose disponible entre dans les cellules vasculaires (endothéliales, musculaires lisses, péricytes) de façon non régulée par l'insuline (transporteur GLUT-1).

- La glycation des protéines se produit alors et induit une toxicité qui aboutit à la formation des produits avancés de glycation qui provoquent les lésions et l'augmentation de la fragilité capillaire.

• Stress oxydant

- L'excès de glucose passe par la voie de la glycolyse qui aboutit à la mitochondrie (souvenirs, souvenirs) qui se trouve dépassée au niveau de sa chaîne respiratoire et va produire en excès des espèces oxygénées réactives (ROS) qui vont induire des lésions cellulaires irréversibles.

- C'est le mécanisme du stress oxydant

• Déséquilibre des systèmes d'agression et de défense :

- Agression: inflammation, mise en jeu du système rénine-angiotensine tissulaire (d'où l'efficacité des IEC/AA2).

- Défense : inhibition des systèmes anti-oxydant, anti-inflammatoire, des progéniteurs vasculaires et de l'angiogénèse.

- La glycation des protéines se produit alors et induit une toxicité qui aboutit à la formation des lésions et à l'augmentation de la fragilité capillaire.

• Accumulation de sorbitol par déviation vers la voie de l'aldose-réductase.

Ce mécanisme, toxique pour les cellules des vaisseaux, joue également un rôle dans la neuropathie diabétique par toxicité directe pour les cellules nerveuses.

• L'hypertension artérielle et les dyslipidémies jouent un rôle aggravant.

• L'hyper-agrégation plaquettaire et la susceptibilité génétique aux lésions de microangiopathie jouent un certain.

Un bon équilibre de l'hémoglobine glyquée (HbA1C), le traitement de l'hypertension artérielle et la mise en place de mesures hygiéno-diététiques vont limiter le risque d'apparition des microangiopathies et en retarder l'aggravation. Il n'y a cependant pas de seuil d'HbA1c au-dessous duquel il n'existe aucun risque de complications du diabète.

❖ HEMOGLOBINE GLYQUEE

• La GLYCATIION des protéines (fixation irréversible du glucose sur certaines protéines, dont l'hémoglobine, par un mécanisme non enzymatique) est l'un des principaux mécanismes de production des lésions secondaires à l'hyperglycémie.

• En ce qui concerne l'Hb, cette glycation s'effectue durant toute la vie de l'hématie (90 à 120 jours) et est PROPORTIONNELLE A LA GLYCEMIE. Le taux d'Hb glyquée reflète donc les variations de l'équilibre glycémique des 3 derniers mois +++

- NORME CHEZ LE NON DIABETIQUE: HbA1c < 5-6,5 % (attention: cela ne correspond pas aux objectifs de traitement)
- OBJECTIFS CHEZ LE DIABETIQUE: 7.5 à 8,5 % (D1) - 6,5 à 9 % (D2) à individualiser selon différents facteurs abordés plus loin.
- INTERET ESSENTIEL: SUIVI DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE (des études sont en cours pour son utilisation à visée diagnostique)

--A FAIRE REALISER PAR LE MEME LABORATOIRE A CHAQUE FOIS

Les lésions caractéristiques induites par les mécanismes lésionnels sont :

- L'épaississement de la membrane basale des capillaires
- La disparition des péricytes
- On observe alors 3 conséquences communes aux différents organes:
 - Augmentation de la perméabilité capillaire (d'où les exsudats au fond d'œil)
 - Augmentation de la fragilité capillaire (d'où les hémorragies)
 - Occlusion des capillaires par perte des cellules endothéliales (d'où lésions ischémiques).

Les 2 principaux organes touchés sont l'œil et le rein. Les lésions évoluent simultanément au niveau de ces 2 organes (ce qui est logique : ce ne sont que 2 facettes d'une même maladie). Ainsi, nous verrons que l'absence de rétinopathie au fond d'œil fait remettre en cause un diagnostic de néphropathie diabétique.

La rétinopathie diabétique

En France, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans. Elle est la conséquence d'une atteinte des petits vaisseaux sanguins capillaires de la rétine lorsque le diabète est mal équilibré (HbA1c trop élevée) depuis plus de 10 ans. Certains facteurs peuvent l'aggraver, notamment l'hypertension artérielle mais aussi la grossesse, les fluctuations brutales de la glycémie et la puberté. La rétinopathie diabétique se développe silencieusement jusqu'à provoquer une baisse de l'acuité visuelle, témoin d'un état déjà bien avancé. Il est donc essentiel d'éduquer le patient diabétique sur l'importance de réaliser un examen annuel systématique du fond d'œil.

L'examen ophtalmologique doit être complet, car, indépendamment de la rétinopathie, le diabète s'accompagne d'une fréquence accrue de cataracte et de glaucome.

Au-delà des effets sur la qualité de vie et l'autonomie des patients, une telle baisse de vision peut augmenter le nombre de chutes, de fractures, de plaies et de troubles de la cicatrisation et donc avoir des conséquences sur la morbi-mortalité. Les mesures préventives consistent à maintenir un équilibre glycémique et tensionnel correct. Le traitement de la rétinopathie diabétique repose sur la technique de photocoagulation au laser. Il a pour but de sauvegarder la vision menacée en retardant la survenue d'accidents graves, mais ne guérit pas les lésions rétiniennes.

La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la complication dégénérative la plus grave des microangiopathies car elle engage le pronostic vital du patient. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale dans les pays industrialisés. Son diagnostic confère d'emblée un risque cardiovasculaire élevé : la présence d'une néphropathie multiplie par 3 à 4 le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 et elle est souvent associée à une augmentation de la pression artérielle. Comme pour la rétinopathie diabétique, l'atteinte rénale est silencieuse et asymptomatique, d'où l'importance d'un dépistage annuel récurrent. La néphropathie diabétique est due à l'atteinte des petits vaisseaux des glomérules du rein, causée par l'hyperglycémie chronique. La première manifestation biologique décelable de la néphropathie diabétique est une augmentation de l'albumine dans les urines, d'abord très infime (microalbuminurie : 30 à 300 mg/24 heures), puis plus importante (protéinurie > 300 mg/24 heures) avec une diminution progressive de la capacité du rein à filtrer (stade d'insuffisance rénale) qui peut aboutir à la dialyse (stade d'insuffisance rénale chronique terminale). Ce traitement est très contraignant, les séances de dialyse durent plusieurs heures et sont répétées plusieurs fois par semaine. Quand l'atteinte rénale devient trop importante, la dernière alternative thérapeutique repose sur la greffe de rein. Concernant le dépistage de l'insuffisance rénale chez le diabétique :

- Il convient de pratiquer 1 fois par an, chez le diabétique de type 2, la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard.
- Il convient de mesurer 1 fois par an la microalbuminurie, si le test par la bandelette urinaire standard est négatif.

	Stade 1 : Hypertrophie rénale, Hyperfiltration glomérulaire	Stade 2 : Phase silencieuse	Stade 3 : Néphropathie incipiens	Stade 4 : Néphropathie	Stade 5 : Insuffisance rénale
Années après le diagnostic	1	2 à 6	7 à 15	15 à 20	20 à 30
Albuminurie	Normale	Normale	Microalbuminurie	Protéinurie	Protéinurie massive
Pression artérielle	Normale	Normale	Légèrement augmentée	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Elevée de 20 %	Elevée à normale	Normale ou légèrement basse	Baisse de 10mL/min/an	Basse à effondrée

Tableau 1 : Classification des néphropathies diabétiques

Le diagnostic de la néphropathie diabétique est histologique. Cependant, la ponction-biopsie rénale est rarement pratiquée car invasive. En présence d'une rétinopathie ainsi qu'une excrétion urinaire d'albumine augmentée de façon répétée et progressivement croissante, on retiendra le diagnostic de néphropathie diabétique. La prise en charge de la néphropathie diabétique s'appuie sur un bon équilibre du diabète

avec :

- Le contrôle de la glycémie : HbA1c < 6,5 %
 - Le contrôle de la pression artérielle < 130/80 mmHg
 - L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC (diabétiques de type 1) ou de sartans (diabétiques de type 2) dont l'efficacité est démontrée sur la microalbuminurie.
 - La prévention des risques cardiovasculaires tel que le tabac, le surpoids et la sédentarité.
 - Un régime alimentaire sans sel pour lutter contre l'hypertension artérielle ainsi qu'un apport limité en protéines (un excès de protéines augmente le travail du rein).
- Le patient devra être sensibilisé sur le risque qu'induit la prise de produits néphrotoxiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et prendre des précautions avant l'injection de produits de contraste iodés.

La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est la forme de neuropathie la plus fréquente des pays occidentaux. C'est une complication plutôt tardive, elle touche la plupart des malades après 15 ou 20 ans de diabète. Il existe différents facteurs de risque de la neuropathie diabétique. Les deux principaux facteurs sont : la durée du diabète (on estime sa prévalence à 50 % chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20 ans) et le mauvais équilibre glycémique du diabète.

D'autres facteurs de susceptibilité individuelle interviennent également, parmi eux :

- L'âge, la majorité des neuropathies diabétiques surviennent après l'âge de 50 ans
 - Le sexe masculin
 - La grande taille (en raison de la longueur des fibres nerveuses)
 - Un tabagisme ou un alcoolisme associé
 - Des facteurs nutritionnels (carences vitaminiques, dénutrition)
 - L'hérédité peut augmenter le risque de survenue des neuropathies
- On distingue différents types de neuropathies :

Les neuropathies multiples ou cruralgies : ce sont des douleurs ressenties par le patient qui n'ont pas d'explications physiopathologique. Ces cruralgies vont entraîner des douleurs au niveau du visage par atteinte des nerfs crâniens et faciaux.

Les neuropathies périphériques ou polynévrites qui représentent 80% des neuropathies, prédominent au niveau des membres inférieurs. Elles se traduisent par une diminution de perceptions des vibrations de la douleur et donc plus globalement une diminution de la sensibilité thermique et douloureuse du patient. Les polynévrites peuvent également entraîner des douleurs neurogènes et des paresthésies nocturnes (fourmillements, engourdissement, picotements, sensation de brûlure et d'écrasement) et sont souvent atténuées par la marche et l'exercice musculaire.

Les neuropathies végétatives provoquent une atteinte au niveau de :

- L'appareil digestif : ballonnements, douleurs abdominales, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, nausées et diarrhées. La mise en place de règles hygiéno-diététiques avec fractionnement des repas et utilisation de médicaments anti-reflux et anti nauséux constitue une approche symptomatique.

- L'appareil uro-génital : dysfonctionnement érectile chez l'homme dans 1 cas sur 2, troubles mictionnels, incontinence, infections urinaires accrues chez les femmes.
- L'appareil cardiovasculaire : hypotension orthostatique systématique et risque accru d'infarctus. L'utilisation de bas de contention est recommandée.

Le diagnostic de la neuropathie diabétique repose sur l'examen clinique, en particulier l'interrogatoire qui se base sur le questionnaire DN4. C'est un outil simple dont le but est de rechercher la présence de douleurs neuropathiques chez le patient. D'autres critères moins spécifiques comme les plaintes fonctionnelles dues aux troubles du transit ou la dysfonction érectile sont à prendre en considération. L'examen des pieds à l'aide d'un test au monofilament est systématique. Il s'agit d'un fil de nylon rigide que l'on applique en appuyant doucement jusqu'à ce qu'il se plie, sur la face plantaire des pieds. On évalue ensuite le résultat en fonction du nombre d'applications détectées par le patient. De plus, un ECG est réalisé annuellement au minimum chez tout diabétique.

Le respect strict de l'équilibre glycémique du diabète reste à l'heure actuelle le seul traitement préventif spécifique de la neuropathie réellement efficace car l'hyperglycémie abaisse le seuil de la perception douloureuse. L'arrêt de la consommation éventuelle de tabac et d'alcool ainsi que la supplémentation en vitamine B permet de réduire les risques d'apparition ou d'aggravation des complications neuropathiques. Le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques passe par l'utilisation d'antalgiques classiques mais aussi de certains antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) et de certains antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine).

b. Macroangiopathies

Les macroangiopathies regroupent les atteintes vasculaires des artères musculaires de moyen et gros calibre (> 200 microns). Elles sont dues à la sclérose des vaisseaux (athérosclérose) secondaires à un dépôt à l'intérieur des vaisseaux, appelé plaque d'athérome. Ce dépôt entraîne un rétrécissement des artères qui va être à l'origine de nombreux signes cliniques. Les macroangiopathies se distinguent dans le diabète par leur précocité (athérosclérose accélérée), leur plus grande fréquence et leur sévérité (par exemple, les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels). Parallèlement aux progrès des traitements hypoglycémisants et anti-infectieux, l'athérosclérose est devenue la principale cause de décès des diabétiques, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses. Les artères qui vont être les plus touchées se situent :

- Au niveau du cœur, ce sont les artères coronaires qui se bouchent (coronaropathie), entraînant l'angor ou angine de poitrine avec un risque d'infarctus du myocarde multiplié par 3 chez les patients diabétiques. Différents examens vont permettre de détecter ces complications coronaires, parmi lesquels un ECG de repos, une épreuve d'effort tous les 3 ans ou encore une coronarographie (avec injection de produits de contrastes iodés).
- Au niveau des artères des jambes, le risque de développer une artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec ses complications de gangrène pouvant aboutir à

l'amputation est multiplié par 10 chez le diabétique. Ces artérites apparaissent en général vers l'âge de 35 ans, leur apparition étant favorisée par le tabac et un régime riche en lipides et en glucides. Le dépistage se fait à l'aide d'une échographie de Doppler des artères des membres inférieurs ou d'une artériographie.

- Au niveau des artères du cou, le risque majeur est la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC), avec toutes les séquelles que cela implique comme l'hémiplégie par exemple. Le diabète de type 2 est un facteur prédictif majeur d'AVC dont le risque est multiplié par 3. Ce risque relatif est encore plus important chez la femme ou le sujet jeune. La première étape du dépistage des macroangiopathies consiste à identifier les facteurs de risque cardiovasculaire :

- L'âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)
- La durée du diabète : au-delà de 10 ans, le risque s'accroît et ce de façon très marquée si le diabète a été mal contrôlé
- Les antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce : infarctus du myocarde, AVC ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde, AVC ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
- Le tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
- L'obésité (IMC > 30 kg/m²)
- La sédentarité (manque d'activité physique régulière)
- La consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin par jour chez l'homme, et 2 verres par jour chez la femme)
- L'hypertension artérielle, traitée ou non, favorise l'artérite, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Les objectifs tensionnels à atteindre reposent sur une pression artérielle < 130/80 mmHg
- Un taux de HDLc < 0,4 g/L quel que soit le sexe (à l'inverse, une concentration de HDL > 0,6 g/L est un facteur de bon pronostic)
- Un taux de LDLc > 1,60 g/L (soit 4,1 mmol/L)
- Une microalbuminurie > 30 mg/24 h (double atteinte due à la microalbuminurie : rénale et cardiovasculaire). Ces facteurs de risque ne s'additionnent pas entre eux, ils se multiplient.

La deuxième étape du dépistage consiste à déterminer l'objectif du taux de LDLc à atteindre en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires du patient : [58]

- LDLc < 1,9 g/L est réservé aux patients sans aucun facteur de risque additionnel, dépourvus de microangiopathies et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans.
- LDLc < 1,6 g/L chez les patients présentant 1 seul facteur de risque additionnel.
- LDLc < 1,3 g/L chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans
- LDLc < 1 g/L chez les patients ayant une atteinte rénale ou un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire. Ces patients ont un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 prochaines années.

L'association entre risque vasculaire et augmentation même modérée de la glycémie est démontrée. Cependant, même un contrôle correct de la glycémie et de la tension

ne permet pas à lui seul de prévenir ce risque. L'application de règles hygiéno-diététiques comprenant la lutte contre la sédentarité et le surpoids, la pratique d'activité physique régulière à un niveau adapté au patient, l'arrêt du tabac et la prescription d'une plurithérapie comprenant en particulier une statine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et /ou un sartan, ainsi qu'un antiagrégant plaquettaire permettent de diminuer significativement le risque d'événements cardiovasculaires et de décès.

c. Le pied diabétique

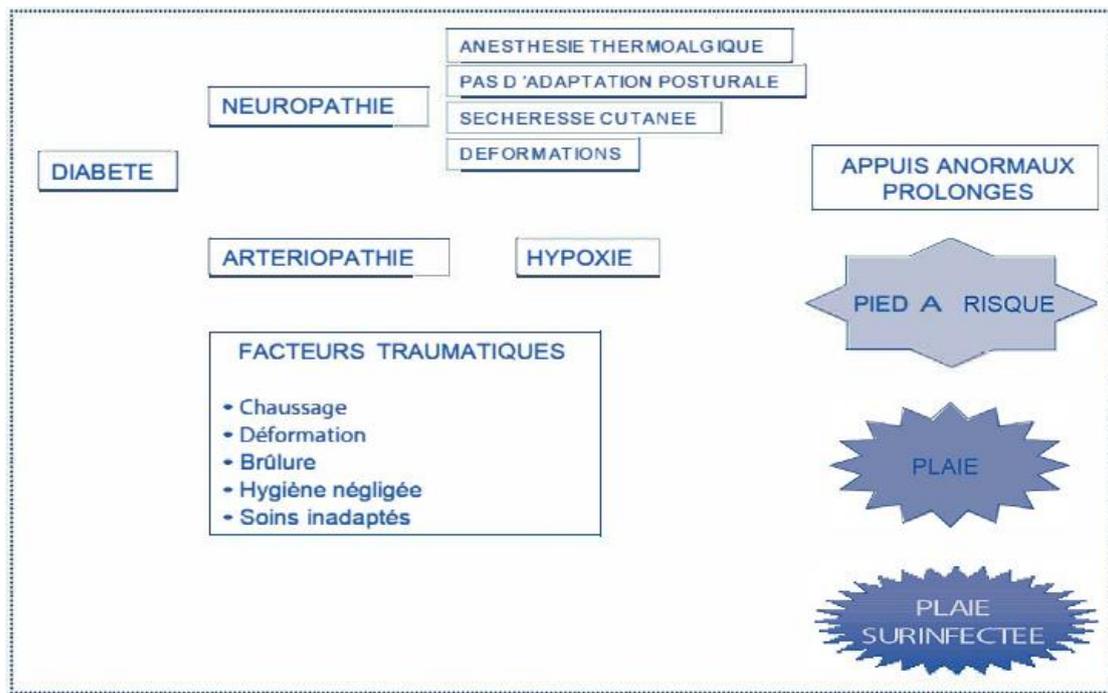
La survenue d'une plaie du pied est une complication redoutée par les patients diabétiques. Aboutissement de la combinaison de tous les mécanismes pathogènes du diabète, elles représentent:

- La 1^{ère} cause d'amputation non traumatique en occident.
- La 1^{ère} recause d'hospitalisation liée à une complication chronique du diabète.

En théorie, on distingue :

- Les plaies neurologiques pures dites mal perforant plantaire et dont le mécanisme est uniquement dû à la neuropathie.
- Les plaies ischémiques pures, dues à la macro-angiopathie et dont la sémiologie et le traitement sont identiques aux ulcères artériels.
- Les plaies mixtes (ou neuro-ischémiques) où s'associent, à des degrés divers, les 2 mécanismes. **En pratique, la plupart des plaies du pied diabétique sont d'origine mixte ischémique et neurologique.**

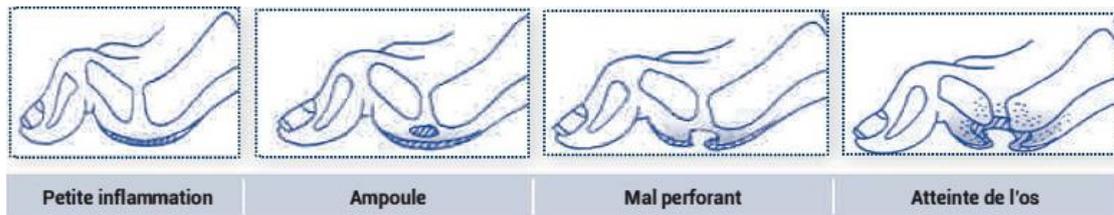
Le pied diabétique a la particularité d'être une association entre les microangiopathies et les macroangiopathies. Trois mécanismes sont impliqués : la neuropathie avec perte de la sensibilité, les blessures passant alors inaperçues, l'artériopathie, qui expose à une ischémie des plaies retardant la cicatrisation et l'infection, favorisée par le déséquilibre glycémique. Au cours de sa vie, un diabétique sur dix subira au moins une amputation d'orteil. Au moins la moitié pourrait être évitée : la prévention est primordiale pour éviter la survenue de plaie du pied.



Neuropathie diabétique : toutes les fibres sont atteintes :

- Sensitive : du fait de l'atteinte des petites fibres (thermo-algiques), le patient ne ressent plus de douleur au niveau de la plante du pied. Il ne ressent donc pas les blessures.
- Motrice : elle provoque également une amyotrophie et des rétractions tendineuses, ce qui aboutit à des déformations (orteils en griffe...) et à des appuis anormaux.
- Proprioceptive : pas d'adaptation posturale pouvant compenser les appuis anormaux.
- Végétative: sécheresse cutanée aboutissant à l'hyperkératose et à des fissures.
- Insuffisance artérielle : lorsque l'athérosclérose a atteint les vaisseaux des membres inférieurs, il existe une insuffisance circulatoire, donc une ischémie, qui provoque des retards de cicatrisation.
- Traumatisme local : ces plaies n'arrivent pas par hasard, il existe, la plupart du temps, un facteur traumatique, aigu (plaie accidentelle, brûlure par l'eau du bain, caillou dans la chaussure) ou chronique (marche pied nu, chaussures inadaptées, mauvaise hygiène). Il faudra rechercher et éliminer tout facteur pouvant menacer l'intégrité de la peau du pied

A ce stade, tout est déjà réuni pour constituer une plaie neurologique pure (mal perforant plantaire) ou neuro-ischémique (mixte neurologique et artérielle) : sous l'effet des forces de cisaillement au niveau des points d'appuis anormaux, un œdème apparaît sous l'hyperkératose (comme une 'bulle'). Elle creuse ainsi, de façon indolore, une chambre de décollement entre la peau et l'os. Puis, un jour, sous l'effet de la pression, l'hyperkératose saute (comme un 'bouchon de champagne') ... la plaie survient!!



Infections: une fois la plaie constituée, la plus grande sensibilité aux infections du diabétique expose aux surinfections et induit la gravité de ces plaies puisqu'elle augmente le risque d'amputation. Notons également la fréquence en constante hausse des Bactéries multi-résistantes (BMR).

Les manifestations du pied diabétique sont différentes et varient en fonction de la personne et de la gravité du diabète. Parmi les symptômes les plus courants de cette complication, on retrouve :

- Picotements ou sensations de petites décharges électriques au niveau des pieds (particulièrement la nuit)
 - Sensibilité douloureuse et thermique réduite au niveau des pieds (neuropathie sensorielle)
 - Hyperkératose, cors, durillons et ampoules fréquentes entraînent un risque de fragilisation osseuse
 - Coupures et blessures cutanées résultant d'un dysfonctionnement du système cardiovasculaire. Elles entraînent un risque accru d'infections et d'ulcères hémorragiques, qui peuvent, s'ils ne sont pas pris en charge correctement, évoluer en gangrène en très peu de temps.
 - Cicatrisations difficiles causées par une maladie artérielle périphérique
 - Déformations des pieds causées par une diminution de la capacité musculaire. Cela peut entraîner un changement de posture qui entraîne une répartition du poids sur différents points du pied
 - Altérations de la couleur des pieds dues à des problèmes circulatoires au niveau des membres inférieurs
 - Pieds constamment froids
 - Infections bactériennes et fongiques du pied, plus fréquentes en raison de l'excès de glucose dans le sang qui affecte le système immunitaire
- On répertorie différentes lésions podologiques : le mal perforant plantaire (creusement progressif des cors et durillons), l'ulcère podologique (au niveau du dos du pied et du talon) ainsi que la gangrène (orteil froid, noir), les deux derniers étant dus à l'artérite des membres inférieurs en plus de la neuropathie. La classification internationale du risque podologique de plaie chez le diabétique indique les grades suivants :

Grade de risque podologique	Définition	Risque de plaie du pied
0	Absence de neuropathie	0
1	Neuropathie isolée	Risque x 5
2	Neuropathie + Artérite des membres inférieurs	Risque x 10
3	Antécédent de plaie chronique du pied ou antécédent de neuro-arthropathie diabétique	Risque x 25

Tableau 2 : Gradation du risque podologique

Chez les patients diabétiques à risque podologique, il est essentiel d'examiner les pieds et les chaussures à chaque consultation. Tout patient diabétique doit avoir chaque année un test au monofilament. Si le patient ne ressent pas à 2 reprises la pression du monofilament, il est à risque de plaie. Les patients à risque podologique élevé sont :

- Les diabétiques artéritiques (pouls abolis ou faibles)
- Les diabétiques ayant un trouble de la statique du pied
- Les diabétiques ayant des troubles de la sensibilité algique, vibratoire, thermique et/ou profonde
- Tout diabétique ayant des antécédents d'ulcération au niveau des pieds En plus du contrôle régulier de la glycémie une hygiène soignée du pied est toujours indispensable pour prévenir et prendre en charge les symptômes du pied diabétique. Le pronostic des pieds diabétiques est globalement mauvais, les plaies récidivent souvent. Les mesures préventives concernent les patients à risque de pied diabétique, autrement dit ceux souffrant d'une obstruction des artères de la jambe et du pied (artérite des membres inférieurs) et ceux souffrant de neuropathie car celle-ci altère les sensations de douleur et modifie la sensibilité. Tout patient diabétique à risque podologique doit bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique pour recevoir une éducation spécifique pour la prévention des plaies du pied :
- Ne pas marcher pieds nus
- Ne pas couper les ongles mais plutôt les limer
- Ne pas enlever les cors ou les callosités avec des instruments tranchants mais les poncer
- Ne pas utiliser de substances corrosives telles que des coricides
- Ne pas utiliser de bouillotte ou de coussin électrique pour se réchauffer les pieds
- Inspecter les pieds chaque jour, avec l'aide d'un miroir si nécessaire

- Vérifier l'absence de corps étranger dans les chaussures avant de les enfiler
- Laver les pieds chaque jour à l'eau tiède et les sécher soigneusement, surtout entre les orteils
- Hydrater les pieds quotidiennement en cas de sécheresse de la peau (crème hydratante)
- Recourir régulièrement à des soins de pédicurie auprès d'un podologue
- Porter des chaussures adaptées en cuir, larges, avec des semelles souples, sans brides ou lanières, sans coutures intérieures, et fermées
- Porter des chaussettes de coton, de laine, ou de soie
- Éviter les élastiques qui serrent le mollet La décharge du pied est systématique en cas de pied diabétique diagnostiqué. Pour l'obtenir, il est nécessaire d'interdire l'appui à l'aide des chaussures de décharge adaptées (type « Barouk »). Elle permet de supprimer l'appui donc la pression au niveau de la plaie. La mise en décharge des plaies du pied diabétique jusqu'à guérison totale est une composante fondamentale de toutes les recommandations de prise en charge en association aux soins locaux. L'antibiothérapie n'est pas systématique, mais réservée aux plaies infectées cliniquement.

CHAPITRE 02:

Introduction :

Il est important de dépister le diabète de type 2 pour le traiter le plus tôt possible. Cette pathologie longtemps asymptomatique présente comme risque majeur de voir évoluer à bas bruit des complications souvent décelées trop tard.

Le diagnostic est souvent posé lors l'apparition de complications dégénératives microangiopathiques (rétinopathie, protéinurie, insuffisance rénale) ou macroangiopathiques (HTA, accidents cardiovasculaires), décelées à l'occasion d'un examen de santé pratiqué à titre systématique (recherche de glycosurie dans le cadre de la médecine du travail, glycémie systématique ou chez un sujet à risque). Des complications infectieuses récidivantes ou sévères peuvent également révéler l'existence d'un diabète (infections urinaires, génitales, dentaires).

Il est désormais recommandé selon la HAS, de dépister un diabète de type 2 chez les patients asymptomatiques de plus de 45 ans qui présentent au moins une des caractéristiques suivantes :

- Un surpoids ou une obésité
- Antécédent de diabète familial au premier degré
- Origine géographique non caucasienne ou migrante
- Femmes avec antécédents de diabète gestationnel ou naissance d'un enfant pesant plus de 4 kg.
- Sédentarité (activité physique inférieure à 30 minutes 3 fois par semaine)
- Hypertension artérielle traitée ou non (pression artérielle > 140/90 mmHg)
- Dyslipidémie traitée ou non (HDLc < 0,35 g/L ou triglycéridémie > 2g/L)
- Traitement médicamenteux pouvant induire un diabète (antipsychotiques atypiques, corticoïdes...)
- Situation prédiabétique : glycémie à jeun comprise entre 1,1 g/L et 1,26 g/L.
- Situation de précarité déterminée par un score de précarité EPICES > 30

Le test de dépistage biologique du diabète de type 2 de référence est la mesure de la glycémie veineuse après un jeûne de 8h, au sein des populations cibles asymptomatiques :

- Si la première glycémie à jeun est supérieure à 2 g/L et que le patient présente des symptômes d'hyperglycémie, le diagnostic du diabète est confirmé, il n'est pas nécessaire de contrôler avec un deuxième prélèvement.
- Si la glycémie veineuse est comprise entre 1,26 g/L et 2 g/L, une deuxième glycémie veineuse à jeun doit être prescrite en association avec un nouveau rendez-vous médical pour confirmer le diagnostic du diabète. C'est la deuxième glycémie à jeun > 1,26 g/l qui confirme le diagnostic de diabète.
- Si la glycémie veineuse est comprise entre 1,10 g/l et 1,25 g/l : il s'agit d'un prédiabète (ou hyperglycémie modérée à jeun). Dans ce cas, il est important d'informer et d'éduquer le patient sur les actions de prévention du diabète de type 2. En effet, les sujets présentant ce type d'anomalie glycémique ont un risque majeur

d'évolution vers un diabète de type 2 avéré dans les années à venir.

- Si la glycémie veineuse est inférieure à 1,10 g/l : le résultat est normal : il n'y a pas de diabète. Le contrôle de la glycémie veineuse à jeun sera réalisé tous les 1 à 3 ans en fonction des facteurs de risque. Le dosage de la glycémie veineuse à jeun au laboratoire est un test fiable performant, simple d'utilisation, bien accepté par la population et sans danger. Quel que soit le résultat, il faudra rappeler au patient les règles hygiéno-diététiques et sensibiliser le patient à la nécessité de refaire un dépistage régulièrement. Un suivi médical régulier est indispensable pour poursuivre les dépistages au cours du temps.

Selon le parcours de soins établi par l'HAS en 2014, le dépistage du diabète de type 2 doit être renouvelé :

- Tous les 3 ans en cas de résultat négatif
- Entre 1 et 3 ans si la glycémie veineuse à jeun est $< 1,10$ g/l mais que le sujet présente plusieurs facteurs de risque du diabète
- Tous les ans pour les sujets ayant un prédiabète (la glycémie veineuse à jeun est comprise entre 1,10 et 1,25 g/l).

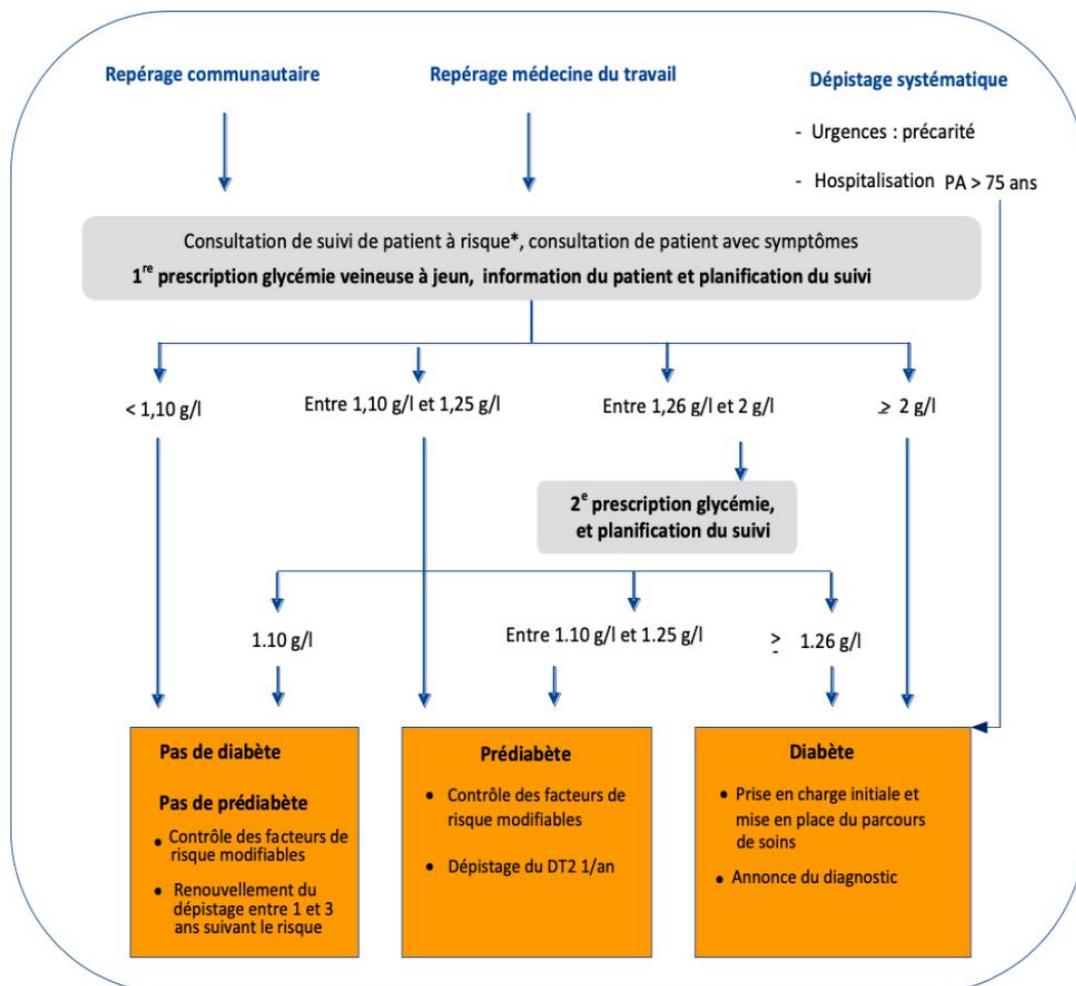


Figure 4 : Dépistage du diabète de type 2, arbre décisionnel

Il existe des situations urgentes qui doivent interpeller sur la présence d'un état diabétique :

- Le patient présente des symptômes cliniques d'hyperglycémie (syndrome cardinal) sans cétose ou une complication du diabète
- Le patient présente un syndrome cardinal avec cétose $> 1,5$ mmol/l ou signes de cétoacidose (nausées, vomissements, douleurs abdominales, polypnée)

Le diabète est une maladie chronique nécessitant l'adhésion du patient pour une prise en charge optimale (alliance thérapeutique). Pour ce faire, il est actuellement recommandé d'utiliser une approche centrée sur le patient.

Le bilan de santé de routine est la première source de dépistage du diabète de type 2. Le médecin généraliste joue un rôle prépondérant puisque, dans 80 % des cas, c'est lui qui a détecté le diabète. La prise en charge des sujets chez qui un diabète de type 2 a été diagnostiqué est faite par le médecin traitant et si nécessaire par un endocrinologue spécialisé en diabétologie.

Une fois le diagnostic du diabète établi, le patient doit se voir subir un examen clinique complet incluant la mesure du poids et de la taille, le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), l'examen du cœur et des vaisseaux sanguins (prise des pouls et mesure de la tension artérielle) et un examen neurologique. L'objectif de la prise en charge d'un sujet diabétique nouvellement diagnostiqué est double :

- Rechercher les complications liées au diabète étant donné que le début de la maladie est souvent méconnu et que les complications peuvent être présentes dès le diagnostic.
- Rechercher les comorbidités pouvant aggraver le pronostic, étant donné que ces pathologies concomitantes peuvent accélérer l'installation des complications.

Dans tous les cas, il est important de rechercher et de contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires associés et modifiables comme le tabac, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle. Le dépistage du diabète de type 2 requiert l'utilisation de matériel spécifique :

- Autopiqueur et lancettes : Ils permettent de prélever une goutte de sang. Il est préférable d'utiliser des autopiqueurs jetables afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Ceux-ci comportent une lancette incorporée.
- Lecteur de glycémie et bandelettes : La goutte de sang prélevée au moyen de l'autopiqueur est analysée par le lecteur de glycémie grâce à une bandelette réactive.

Le patient doit d'abord se savonner les mains à l'eau chaude (ce qui active la circulation sanguine), les rincer et les sécher correctement. Puis il doit se masser de la paume de la main vers le bout du doigt afin de favoriser l'afflux sanguin. On applique alors l'autopiqueur sur la face latérale (afin d'éviter les terminaisons nerveuses) de la dernière phalange d'un doigt, en épargnant le pouce et l'index. Une goutte de sang va alors perler et il suffira de la déposer par simple contact avant ou après insertion de la

bandelette ou de l'électrode. La zone de piqure ne doit pas être désinfectée à l'alcool (interférence possible avec le dosage).

Selon l'article L. 1411-11 du code de la santé publique (CSP), les pharmaciens d'officine contribuent aux soins de premier recours qui comprennent, entre autres, la prévention et le dépistage. Dépister précocement un diabète permet d'éviter la survenue de complications potentiellement sévères. Depuis le 16 juin 2013, le pharmacien est autorisé à réaliser un prélèvement sanguin dans le cadre d'un test capillaire d'évaluation de la glycémie à l'officine. Le test peut être réalisé à tout moment de la journée.

Le dépistage du diabète à l'officine permet d'informer, de faire prendre conscience d'une situation à risque mais aussi, et surtout, de parler des moyens dont dispose le patient pour prévenir l'apparition de cette pathologie ou éviter ses complications.

MOYENS THERAPEUTIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2

L'objectif thérapeutique est de normaliser la glycémie pour prévenir les complications. La valeur seuil retenue de l'HbA1c se situe entre 6,5% et 7%.

Les objectifs doivent être individualisés en fonction du patient, comme partout en médecine, mais surtout dans ce cas. 4 critères permettent de fixer l'objectif d'HbA1c :

- Age du patient
- Etat cardio-vasculaire
- Complications du diabète
- Ancienneté du diabète

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable essentiel au traitement médicamenteux du contrôle glycémique. Elles doivent être initiées en première intention et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge du sujet diabétique, sous peine d'inefficacité relative des autres traitements.

La stratégie générale du traitement d'un diabétique de type 2 doit être globale et multifactorielle. D'après les dernières recommandations de la HAS :

- Au moment du diagnostic du diabète, mise en place des règles hygiéno-diététiques avec notamment un régime alimentaire adapté et la pratique d'une activité physique régulière.
- En cas d'échec du régime seul (HbA1c > 6,5 %), recours à la monothérapie orale (metformine)
- En cas de résultats insuffisants de la monothérapie, recours à la bithérapie orale (sulfamides + metformine ou metformine + glitazones ou sulfamides + glitazones)
- En cas d'échec de la bithérapie orale, recours à la trithérapie orale : sulfamides + Metformine + glitazones.
- Lorsque la trithérapie se révèle insuffisante pour équilibrer la glycémie, recours à l'insulinothérapie en dernière intention.

6. Les mesures hygiéno-diététique:

Dès lors que le diagnostic du diabète de type 2 est confirmé, un traitement non médicamenteux doit être immédiatement mis en œuvre.

Le but est triple :

- Equilibre glycémique: prévenir les hyperglycémies post-prandiales et les hypoglycémies à jeun.
- Prévention des complications chroniques, surtout cardiovasculaires en traitant les

troubles métaboliques associés dans le cadre du syndrome métabolique.

- Fournir une alimentation équilibrée et agréable, favorisant le suivi au long cours et l'observance.

Selon les recommandations de l'HAS, cette prise en charge passe par l'application de règles hygiéno-diététiques qui ont pour but d'inciter à :

- L'amélioration de l'équilibre nutritionnel avec une alimentation saine, variée et équilibrée
- Une restriction calorique en cas de surpoids, une perte de poids même modérée de 5% à 15% permet d'améliorer le contrôle glycémique chez le diabétique de type 2
- L'arrêt du tabac car il majore le risque cardiovasculaire
- Limiter la consommation d'alcool (maximum 1 verre de vin rouge par repas)
- Limiter la consommation de sel en cas d'hypertension artérielle
- La correction d'une dyslipidémie par des mesures diététiques et/ou l'observance thérapeutique médicamenteuse
- La bonne observance du traitement d'une hypertension artérielle éventuelle, car elle majore les complications microvasculaires du diabète
- La pratique d'une activité physique régulière adaptée au patient

Il est important de cibler et de personnaliser les conseils diététiques donnés aux patients diabétiques de type 2. L'objectif diététique est d'assurer un équilibre nutritionnel et de corriger les troubles du comportement alimentaire (grignotages). Le but de l'accompagnement des patients est de leur donner du recul sur leur manière de se nourrir et de leur proposer des outils pour modifier dans la durée la qualité de leur alimentation.

La prescription diététique doit tenir compte :

- Du poids du sujet
- De son activité physique
- De ses habitudes alimentaires
- De ses interdits éventuels
- De ses coutumes ethniques
- De ses contraintes professionnelles

Pour que le rééquilibrage alimentaire soit durable, les régimes stricts sont à bannir. Un des seuls régimes ayant prouvé son efficacité dans l'amélioration du diabète, de la perte de poids et de la prévention cardiovasculaire est le régime méditerranéen.

Il consiste à privilégier :

- Les légumes : à chaque repas
- Les féculents et pains riches en fibres
- La consommation de légumineuses en guise de féculents : 2 fois par semaine
- Les fruits : maximum 3 portions par jour
- La consommation quotidienne de noix, amandes et noisettes (non grillées et non salées), laitages et fromages (maximum 1 portion/jour) au lait de chèvre et brebis
- La consommation de poissons/fruits de mer : au moins 3 fois par semaine
- L'utilisation exclusive d'huile d'olive comme matière grasse de cuisson et

d'assaisonnement

- Une activité physique quotidienne

Il consiste aussi à limiter la consommation de:

- Viande rouge : moins de 2 fois par semaine.
- Charcuterie
- Confiseries et produits sucrés
- Produits transformés et raffinés
- Beurre et crème fraîche
- Boissons sucrées et alcoolisées

Les sucres d'absorption rapide (sucres dits raffinés) doivent être évités, principalement du fait de leur caractère hyperglycémiant. La consommation de fruits doit rester limitée.

Les glucides doivent être préférentiellement ingérés au sein d'un repas mixte (la consommation de légumes et de féculents permet une meilleure absorption des glucides et abaisse le pic prandial d'hyperglycémie) et les aliments à index glycémique bas sont à privilégier (tels que pâtes, légumes secs, céréales, pain complet).

Au niveau de la prise alimentaire, il faudra inciter le patient à améliorer son équilibre nutritionnel :

- Nécessité de structurer les repas et collations en fonction des réels besoins adaptés au mode de vie du sujet (réguler la quantité et la qualité de la nourriture ingérée)
- Ne pas sauter de repas : La régularité des horaires de repas est un facteur important d'équilibre glycémique (fractionnement en 3 repas par jour).
- Contrôler la taille des portions (assiette de petite taille, ne pas se resservir)
- Une réduction des apports caloriques journaliers chez le sujet diabétique en surpoids ou obèse (régime hypocalorique)
- Respecter la répartition des apports nutritifs journaliers : glucides 50-55%, lipides : 30-35% et protides : 20%

L'obtention d'un amaigrissement est souvent difficile, mais indispensable, et peut suffire à normaliser les glycémies au début du diabète. Dans ces conditions, la diététique représente la base de la prise en charge du diabétique. Celle-ci passe par une modification des habitudes alimentaires, qui doivent être évaluées au départ grâce à une enquête alimentaire.

Les habitudes sont progressivement modifiées, sans imposer brutalement de changement important au risque de perdre l'adhésion du patient. Le processus de changement de comportement alimentaire nécessite du temps et un accompagnement pour s'inscrire durablement dans la vie du sujet diabétique. L'idée n'est pas d'obtenir une perte de poids rapide, dont il est démontré qu'elle conduit à une perte importante de masse musculaire et favorise à terme le rebond de poids.

Le plus important est que le patient prenne conscience de ce qu'il mange, et amorce lui-même des changements qui le motivent, il faut rendre le patient proactif

vis à vis de sa pathologie. L'observance à long terme des conseils diététiques étant généralement médiocre, il est recommandé, pour l'améliorer, de proposer un suivi diététique régulier et de coupler, aux conseils diététiques, des conseils d'activité physique.

L'exercice physique représente, avec la diététique, le deuxième volet du traitement non pharmacologique du diabète. L'introduction et/ou l'intensification de l'activité physique doit reposer sur une modification progressive du mode de vie quotidien.

La pratique d'activité physique doit toujours rester adaptée aux capacités individuelles du patient. Elle peut nécessiter au préalable une évaluation cardiovasculaire et podologique.

Cela inclut le sport, mais aussi l'activité dans la vie quotidienne, dans le cadre professionnel,

celle liée aux transports et réalisée au cours des loisirs comme la marche à pied, la montée des escaliers, la natation, le vélo, le jardinage, la promenade du chien...

D'après l'HAS, les bénéfices attendus de l'activité physique régulière sont :

- La prévention et/ou le retard de la survenue du diabète de type 2 chez le sujet prédiabétique
- La prévention et/ou le retard de l'apparition de complications chez le sujet diabétique
- La baisse ou la stabilisation de la tension artérielle chez le sujet hypertendu
- La baisse du taux de triglycérides et du taux de LDL-cholestérol et l'augmentation du taux de HDL-cholestérol
- La baisse du taux d'HbA1c, de même importance que celui obtenu par les nouveaux traitements antidiabétiques
- Une amélioration de la sensibilité à l'insuline endogène
- Une amélioration et une stabilisation de l'équilibre glycémique
- L'augmentation de la dépense calorique, la diminution de la masse grasse et l'augmentation de la masse musculaire
- La sensation de bien-être, l'amélioration de la confiance en soi, une meilleure qualité de vie, une diminution de l'anxiété, une amélioration de la tolérance et de la gestion du stress
- Une réduction de la mortalité et des cancers

7. *Activité physique régulière*

Pour être efficace, l'activité physique doit être suffisamment prolongée et régulière. Il s'agit d'un changement profond de comportement. L'intérêt pour l'activité physique permet de rompre avec l'obsession calorique en orientant le patient vers une prise en charge plus globale de sa santé. Cela suppose une réappropriation du corps en surpoids et/ou vieilli, souvent rejeté par le patient. L'activité physique peut aussi être l'occasion de sortir d'un processus d'isolement et de résignation grâce au développement d'activités sociales collectives.

Les hypoglycémies sont possibles chez les patients traités par insuline, glinides ou sulfamides hypoglycémiantes (la fin d'après-midi est particulièrement exposée).

Un traitement par metformine et/ou inhibiteur DPP4 et/ou analogue du GLP1 ne peut pas provoquer d'hypoglycémie. En pratique, l'action hypoglycémiant de l'activité physique est nette et donc évaluable par le malade lui-même grâce à la mesure de la glycémie capillaire au bout du doigt avant l'effort et 1 à 2 h après effort.

La prescription d'activité physique doit être :

- Individualisée en fonction des stades de changement de comportement et adaptée à l'enquête préalable Elle doit être pratiquée avec précautions: après avis médical (attention à l'insuffisance coronaire, l'HTA, la RDP, les pieds, les bêta-bloquants et les risques d'hypoglycémies).
- Progressive pour éviter le risque de blessure et augmenter la compliance
- Suivie : mesurer et valoriser les progrès réalisés et définir de nouveaux objectifs
- Précise : détailler le type d'activité, la fréquence, l'intensité, la durée.

Selon les recommandations de l'HAS, la pratique d'activité physique hebdomadaire se résume :

Pour les 18-65 ans : au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée, au minimum 5 jours par semaine.

- Pour les + de 65 ans : au moins 30 minutes de marche à minima 3 fois par semaine. La marche normale est considérée comme une activité physique d'intensité modérée.

Chez les sujets âgés ou chez ceux ayant des difficultés de mobilité, la moindre augmentation du niveau d'activité procure un bénéfice, tant que celle-ci est tolérée du point de vue cardiovasculaire et n'augmente pas le risque de complications liées au pied diabétique.

La prise en charge diététique et l'activité physique constituent la pierre angulaire du traitement initial du diabète et doivent être renforcés à chaque étape de la prise en charge thérapeutique.

8. Réduction pondérale :

Sur le plan pondéral, la HAS recommande une restriction calorique uniquement aux patients diabétiques en surpoids –défini par IMC supérieur ou égale à 25 kg /m² - et ce d'autant plus que le surpoids est de type androïde et/ou associé à trouble métabolique ou cardiovasculaire. En fonction de l'objectif pondéral, cette restriction peut atteindre 15 à 30 % de la ration habituellement consommée. Une évaluation des apports habituels quantitatifs préalable est donc nécessaire afin d'agir en premier lieu sur d'éventuels déséquilibres alimentaires ou une mauvaise répartition énergétique. La seule diminution des apports énergétique, indépendamment de la

perte de poids, peut parfois suffire à améliorer l'équilibre glycémique. L'objectif pondéral discuté avec le patient doit être réaliste et adapté à son profil.

9. Les antidiabétiques oraux et injectables non insuliniques

- Le traitement médicamenteux ne doit être institué qu'après échec des règles hygiéno-diététiques durant 6 mois, sous réserve que celles-ci sont adaptées et qu'elles ont été bien comprises et bien appliquées.
- Il repose, en 1^{ère} intention, sur les antidiabétiques oraux (ADO). Ces médicaments comportent des contre-indications et des règles de maniement très précises car ils peuvent provoquer des effets secondaires graves.
- Ils peuvent être associés entre eux, mais il ne faut jamais associer 2 molécules d'une même classe. Leur mode d'action découle de la physiopathologie du D2 puisqu'ils agissent, en dehors des IAG, sur les 2 troubles métaboliques impliqués (IR et trouble d'insulinosécrétion):
 - Traitements de l'IR: biguanides (metformine)
 - Traitements du trouble d'insulinosécrétion: sulfamides hypoglycémiant, glinides, inhibiteurs de la DPP4, agonistes du GLP-1
- Lorsque le déficit d'insulinosécrétion est important, il est nécessaire de recourir à l'insulinothérapie selon des schémas pouvant différer du DI mais avec les mêmes modalités d'application.

• Traitements insulino-sensibilisateurs: les biguanides (metformine)

La metformine ne provoque JAMAIS, à elle seule, d'hypoglycémie. Sa place en 1^{ère} intention est désormais consensuelle.

Présentation: Glucophage® 500, 850 ou 1 000, Stagid® 700

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour rétablir l'équilibre glycémique, le traitement médicamenteux de première intention du diabète de type 2 repose sur l'utilisation de la metformine. Cette monothérapie entraîne une baisse de 1 à 1,5% de l'HbA1c à terme en diminuant la production hépatique de glucose (néoglucogénèse) et en augmentant l'insulinosensibilité et l'utilisation périphérique du glucose nécessitent donc, pour agir, la présence d'insuline dans le sang. Ils restent ainsi utilisables même chez un sujet traité par insuline.

- Indication:
 - Dès la monothérapie, en 1^{ère} intention après échec des règles hygiéno-diététiques
 - A conserver à tous les stades du traitement
 - Seuls ADO à avoir montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'intérêt indéniable de la metformine est l'absence de risque d'hypoglycémie (action normoglycémiante) ainsi que son action sur la perte de poids (1 à 2 kg) du fait de son effet légèrement anorexigène. La metformine présente des propriétés

protectrices sur le plan cardiovasculaire avec la diminution du risque d'infarctus du myocarde. Elle pourrait aussi avoir une action anticancéreuse.

• Critères de choix:

- Baisse d'HbA1c > 1 %
- Pas d'hypoglycémies & pas de prise de poids
- Pas d'injection

La prise de metformine se fait préférentiellement en fin de repas pour limiter les effets secondaires digestifs (douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées et nausées notamment) ils sont dus à une diminution de l'absorption intestinale du glucose. De plus, les patients ressentent souvent un goût métallique à l'origine de désagréments. Les troubles digestifs associés à la metformine, pourtant transitoires, restent la première cause d'arrêt du traitement.

Le traitement par biguanide est la 1ère cause de diarrhées chez le diabétique

En dehors des effets «classiques» (allergie, hépatite, troubles hémato): acidose lactique: rare et grave - principalement due à un non-respect des contre-indications. Les biguanides induisent une accumulation de lactates secondaire à l'inhibition de la glycolyse aérobie (production de lactates) et de la récupération par le foie des substrats protéiques de la néoglucogenèse (pyruvates et lactates). Lorsque ce phénomène se conjugue avec une accumulation aiguë, toute bascule.

Les signes cliniques qui doivent alerter de cet effet indésirable rare mais grave sont les crampes musculaires, les douleurs abdominales ou thoraciques et l'asthénie. La prise en charge de l'acidose lactique requière une hospitalisation en urgence, 30 à 50% des cas d'acidose lactique étant mortels.

La contre-indication principale de la prise de metformine est la présence d'une insuffisance rénale sévère qui entraîne un risque important d'acidose lactique par accumulation de biguanides. Il s'agit des circonstances de survenue d'une acidose lactique que l'on peut classer en 2 catégories:

- Baisse de l'épuration des lactates et des biguanides: sujet âgé (80 ans), insuffisances rénale et hépatique sévères.
- Hypoxie (production de lactates): insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque aiguë, infection aiguë.

Avec les contre-indications classiques (grossesse, allaitement, allergie),

Règles de prescription:

- Eliminer contre-indication: examen clinique, fonction rénale et bilan hépatique
- Education du patient:

Prendre en milieu ou fin de repas pour améliorer la tolérance digestive

- Expliquer les situations à risque où l'arrêt des biguanides est indispensable (injection de produit de contraste, anesthésie générale, décompensation)

Le traitement par metformine doit être interrompu pour une durée de 48 heures après l'injection d'un produit de contraste iodé mais il n'est plus recommandé de l'interrompre 48 heures avant l'examen. Le traitement sera réintroduit après contrôle de la fonction rénale.

- Surveillance : efficacité (équilibre glycémique) et tolérance (effets digestifs, bilans rénal et hépatique réguliers).

- En cas d'inefficacité: augmenter prudemment la dose sans dépasser 3 cp/j.

- **Traitements insulinosécréteurs:**

-Les sulfamides hypoglycémiant

Présentation : Diamicron® LM30, Amarel® 1 à 4 (1 prise), Daonil® 1,25 - 2,5 - 5

Les sulfamides hypoglycémiant sont des antidiabétiques oraux qui ont l'intérêt de constituer une classe thérapeutique sur laquelle on a beaucoup de recul. Ce sont des hypoglycémiant puissants qui améliorent l'HbA1c en moyenne de 1 à 1,5%.

Comparés à d'autres hypoglycémiant oraux tels que la metformine ou les glitazones, ils sont plus rapidement efficaces, dès le premier jour. Le gliclazide, le glimépiride et le glibenclamide sont les 3 principaux représentants de la classe thérapeutique des sulfamides hypoglycémiant. Ils diffèrent de par leur sélectivité et leur durée d'action. Quelle que soit la molécule, la posologie doit être augmentée progressivement et prudemment, du fait du risque d'hypoglycémie.

Les sulfamides hypoglycémiant agissent en stimulant la sécrétion d'insuline pancréatique à jeun et en amplifiant la réponse insulinique au cours des repas (fixation sur les récepteurs des canaux K⁺ de la cellule bêta pendant 20 heures). Cela signifie:

- Que la présence d'un pancréas fonctionnel est indispensable à leur action
- Qu'ils deviennent inutiles en cas de déficit sévère d'insulinosécrétion.

Le risque principal induit par les sulfamides est le risque d'hypoglycémie, majoré en périodes de jeûne, notamment en fin de journée (17-18h), la nuit et parfois en fin de matinée. La prise de sulfamides hypoglycémiant se fait préférentiellement avant le repas pour pallier ce risque. Une prise de poids de 1 à 3 kg est également régulièrement observée au démarrage du traitement, secondaire à la stimulation de l'insulinosécrétion.

Les patients doivent être informés des symptômes évocateurs d'une hypoglycémie (sueurs, pâleur, asthénie, troubles de l'attention) et de la nécessité d'apports réguliers en glucides au cours du traitement. Si le patient doit sauter un repas ou qu'il pratique une activité physique inhabituellement intense, il lui est recommandé de ne pas prendre de sulfamide hypoglycémiant ou bien d'en diminuer la dose pour éviter tout risque d'hypoglycémie. De plus, il est conseillé au diabétique sous sulfamides de toujours avoir sur lui 3 sucres à ingérer immédiatement en cas de malaise. Lorsque les hypoglycémies deviennent trop fréquentes, il est nécessaire de

diminuer la dose de sulfamides hypoglycémiant, voire de se tourner vers une autre classe d'antidiabétique oraux si les effets indésirables persistent.

Les hypoglycémies sévères s'observent surtout chez : [96]

- Le sujet âgé
- Le sujet atteint d'insuffisance rénale
- Le sujet dénutri
- Le consommateur d'alcool

La prescription de sulfamides hypoglycémiant nécessite une auto surveillance glycémique du patient, dans le but de détecter et prendre en charge les hypoglycémies, de fin de journée notamment. Lorsqu'elles entraînent une perte de connaissance, une hospitalisation en urgence s'impose. Elle consiste à perfuser le patient avec un soluté de réhydratation orale glucosé pendant au moins 48h. La prise de sulfamides est contre-indiquée en cas de grossesse, d'insuffisance rénale ou hépatique.

-SULFAMIDES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Les sulfamides sont majoritairement liés à l'albumine (90 %). Seule une faible partie de ces derniers est libre dans le sang. Or, c'est cette fraction libre qui est active. Ainsi, la prise conjointe d'autres substances dont la cinétique est identique risque d'augmenter la fraction libre des sulfamides (en les « décrochant » de l'albumine) et donc, de potentialiser leur action par ce mécanisme de défixation protéique qui mène à un surdosage relatif.

Substances concernées «**SADAM**» :

- Sulfamides (hypoglycémiant ou Bactrim®)
- Antivitamines K
- Diurétiques (anse, thiazidiques, Diamox®)
- AINS
- Miconazole

- Les glinides

Présentation: Novonorm® 0,5 - 1-2

Les glinides ont le même mode d'action que les sulfamides hypoglycémiant. Ils diffèrent par leur durée d'action, les glinides stimulant l'insulinosécrétion de façon plus brève et plus rapide que les sulfamides hypoglycémiant. Ils stimulent le pic précoce d'insulinosécrétion (en se fixant sur le même site que les sulfamides hypoglycémiant mais seulement 4 heures) et diminuent essentiellement la glycémie post-prandiale. Le risque d'hypoglycémie sévère consécutif à la prise de glinides est donc inférieur au risque lié aux sulfamides hypoglycémiant. La prise de glinides se fait 15 à 30 minutes avant chaque repas pour réduire ce risque d'hypoglycémie iatrogène.

Les glinides sont mieux tolérés, ils ne provoquent pas de prise de poids et entraînent une diminution de l'HbA1c de 1% en moyenne. Ils réduisent la glycémie en période post-prandiale principalement et dans une moindre mesure, la glycémie à jeun.

- Indications:

Principal intérêt: être utilisable chez l'insuffisant rénal.

- Dès la monothérapie en cas d'intolérance et/ou de contre-indications à la metformine
- Arrêt dès la nécessité de plusieurs injections d'insuline quotidiennes.

La classe thérapeutique des glinides constitue une alternative aux sulfamides, notamment chez les patients pour qui la prise alimentaire est irrégulière. Le répaglinide est le seul représentant de cette classe médicamenteuse. Il est indiqué dans le diabète de type 2 en deuxième intention après échec des biguanides en monothérapie, toujours sous forme de bithérapie (metformine + glinides). Le mécanisme d'action des glinides (augmentation de l'insulinosécrétion) est tout à fait complémentaire de celui des biguanides qui améliorent l'insulinosensibilité.

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoglycémie, en particulier chez la personne âgée, en cas de jeûne, d'exercice physique intense, d'interaction médicamenteuse ou de consommation d'alcool. D'autres effets indésirables comme les douleurs abdominales, les diarrhées et nausées peuvent aussi se manifester.

Pour limiter la survenue des effets indésirables, la prise de répaglinide doit toujours être associée à un repas. Si le patient est amené à devoir sauter un repas, la prise doit être supprimée. Il doit rester vigilant aux signes annonciateurs d'une hypoglycémie.

L'autosurveillance glycémique par le patient est recommandée pour mieux appréhender ce risque. Les contre-indications relatives à la prise de glinides sont la grossesse et l'allaitement ainsi que l'insuffisance hépatique.

- **INHIBITEURS DE L'ABSORPTION DES GLUCIDES: Les inhibiteurs des α -glucosidases**

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont une classe d'hypoglycémifiants oraux actifs sur la seule hyperglycémie postprandiale. Le principal représentant est l'acarbose et le miglitol. Il agit en inhibant la digestion et donc ralentissent l'absorption des sucres complexes au niveau intestinal et en précipitant leur élimination dans les selles ; via une inhibition compétitive des enzymes de la bordure en brosse des entérocytes, appelées alpha-glucosidases, qui hydrolysent les glucides complexes en monosaccharides absorbables. Il en résulte une réduction de la réponse insulinaire prandiale par retard d'absorption digestive des glucides. L'unique effet de l'acarbose est d'écarter les pics glycémiques postprandiaux observés en cas de repas riches en sucres complexes sans effet dose-dépendant. Ils doivent, pour cela, être administrés en début de repas. L'effet hypoglycémifiant engendré est moindre que celui obtenu avec les autres classes d'antidiabétiques oraux.

Les inhibiteurs des α -glucosidases induisent une baisse moyenne de 0,5 % de l'HbA1c.

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont utilisés en traitement de deuxième intention en association avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants. Ils peuvent être utiles à certains stades très précoces du diabète quand l'hyperglycémie postprandiale prédomine. Ils présentent l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie et de prise de poids chez le patient.

Les troubles digestifs tels que les ballonnements, les flatulences, les douleurs abdominales, les diarrhées sont très fréquents et traduisent la très mauvaise observance de cette classe thérapeutique. Une posologie d'instauration progressive permet de prévenir ou de diminuer ces effets indésirables. Ils sont provoqués par la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin.

La prise d' α -glucosidases est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de grossesse et d'allaitement.

- **Médicaments de la voie des incrétines : IDPP4 et analogues du GLP1 :**

L'« effet incrétine » qui joue un rôle essentiel dans l'homéostasie glucidique est à l'origine du développement récent des incrétino-mimétiques et incrétino-modulateurs, représentés respectivement par les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs des DPP4 (ou gliptines).

L'objectif de ces deux classes médicamenteuses est de renforcer la durée d'action de l'hormone Glucagon Like Peptide 1 dont les effets physiologiques nombreux en font un excellent candidat pour le traitement du diabète de type 2.

-Les inhibiteurs de la DPP-4

Les inhibiteurs de la DPP-4 agissent essentiellement sur la glycémie postprandiale. Les 3 représentants de cette classe médicamenteuse sont la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine. Ils augmentent le taux d'incrétines en inhibant la DPP-4, enzyme responsable de la dégradation des incrétines et diminuent la sécrétion de glucagon. Il en résulte une diminution de la glycémie. Les incrétines sont des hormones qui vont stimuler la sécrétion d'insuline lors d'un repas. La stimulation de l'insulinosécrétion se fait uniquement lorsque la glycémie est élevée. De ce fait, il n'y a pas de risque d'hypoglycémie liée à la prise d'inhibiteurs de DPP-4. Ils présentent aussi l'intérêt de ne pas provoquer de prise de poids chez le patient. Ils entraînent une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,5 à 1%.

La tolérance générale des inhibiteurs de la DPP-4 est plutôt bonne, les effets indésirables les plus fréquents étant des réactions d'hypersensibilité (urticaire,

angioedème) et des troubles gastro-intestinaux en début de traitement. Des infections respiratoires hautes, des rhinopharyngites, des infections urinaires voire des pancréatites peuvent aussi survenir. Les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être administrés indifféremment par rapport aux repas. Il s'agit de la classe thérapeutique de choix pour les populations fragiles, âgées.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont indiqués chez les patients diabétiques de type 2, en bithérapie, en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Cette dernière association nécessite le plus souvent une réduction de la posologie du sulfamide pour diminuer le risque d'hypoglycémie induit.

La prise d'inhibiteurs de la DPP-4 est contre-indiquée en cas de grossesse, d'allaitement, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque ou encore d'antécédent de réaction d'hypersensibilité grave avec un inhibiteur de la DPP-4.

-Les analogues de GLP-1

Le GLP-1 est une hormone sécrétée par l'intestin lors du passage des nutriments. Son rôle principal est d'augmenter la sécrétion d'insuline lors des repas, donc lorsque la glycémie s'élève. Cette hormone fait partie de la famille des incrétines, découverte suite à l'observation physiologique selon laquelle la sécrétion d'insuline est plus importante lors de l'administration de glucose par voie orale que par voie veineuse : c'est l'effet incrétine. Cette observation suggérait qu'un facteur intestinal potentialisait la sécrétion d'insuline, le GLP-1. C'est un insulinosécréteur glucodépendant. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiant, la sécrétion d'insuline stimulée par le GLP-1 se réduit lorsque la glycémie baisse. Cette spécificité explique en partie que le risque d'événement hypoglycémique quasi nul avec les analogues du GLP-1.

L'effet incrétine témoigne de l'adaptation de la sécrétion d'insuline lors des repas. Il est réduit chez un grand nombre de patients atteints de diabète de type 2. Augmenter la sécrétion d'insuline en particulier lors des repas est un objectif thérapeutique important dans la prise en charge du diabète de type 2. Les analogues de GLP-1, en association avec un autre médicament hypoglycémiant, sont efficaces sur la glycémie en réduisant l'HbA1c de 1 à 1,5 %.

Il existe deux moyens principaux pour augmenter la disponibilité en GLP-1 :

- Le premier moyen va être de réduire sa dégradation en inhibant l'enzyme DPP-4 (classe médicamenteuse des gliptines).
- Le deuxième moyen consiste à administrer par voie injectable sous-cutanée au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou du haut du bras, un analogue de GLP-1 résistant à l'action de la DPP-4. Il existe plusieurs analogues de GLP-1 en stylo injectable permettant une administration biquotidienne, quotidienne ou hebdomadaire de GLP-1: l'exénatide, le liraglutide et le lixisenatide. En plus de son action sur la sécrétion d'insuline, le GLP-1 a également d'autres propriétés, notamment :

- Le ralentissement de la vidange de l'estomac. Ceci participe à la réduction de la glycémie post-prandiale en ralentissant la diffusion des glucides alimentaires vers le duodénum.
- La réduction de la vidange de l'estomac augmente également la satiété, réduit la sensation de faim et la prise alimentaire. Ce mécanisme a un effet bénéfique sur la perte de poids.
- Une réduction de la sécrétion de glucagon. Cet effet important peut être la conséquence d'un effet direct du GLP-1 sur les cellules alpha des îlots pancréatiques (cellules sécrétrices de glucagon) ou d'un effet indirect (le GLP-1 améliorant la sécrétion d'insuline, celle-ci inhibe au sein de l'îlot la sécrétion de glucagon). La persistance d'une hyperglucagonémie relative expose au mauvais contrôle glycémique car le glucagon augmente la production hépatique de glucose.
- Un effet cardioprotecteur : réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs, en particulier coronariens et de la mortalité cardiovasculaire.

Le ralentissement de la vidange gastrique peut induire des nausées et plus rarement des vomissements. Une diarrhée motrice est également un événement indésirable fréquent. Une posologie progressivement croissante lors de l'initiation d'un traitement par analogue de GLP-1 pourrait réduire la fréquence des troubles digestifs. Des douleurs abdominales sont très rarement observées et doivent rendre vigilants sur la survenue d'une pancréatite aiguë. Ce risque est plus élevé pour les analogues d'action courte (injection biquotidienne) que pour les analogues d'action prolongée (injection hebdomadaire).

Les analogues de GLP-1 ont une efficacité importante sur les glycémies postprandiales et l'insuline basale sur les glycémies à jeun. L'association de ces deux classes thérapeutiques dans le diabète de type 2 permet de rétablir ces deux déséquilibres. En France, il existe une association insuline basale (dégludec) et un analogue de GLP-1 (liraglutide) en un seul stylo injecteur : le Xultophy®.

Les analogues de GLP-1 sont recommandés dans le traitement du diabète de type 2 :

- En bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant.
- En trithérapie, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. Les analogues du GLP-1 potentialisent l'action des sulfamides, ce qui expose à un risque accru d'hypoglycémie. Leur association aux sulfamides hypoglycémians nécessite généralement de diminuer la posologie de ces derniers. Le passage à un analogue du GLP-1 est notamment recommandé en cas d'IMC supérieur ou égal à 30 ou lorsque la prise de poids et/ou le risque d'hypoglycémie sont des situations problématiques pour le patient diabétique. L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est actuellement pas recommandée chez les personnes âgées du fait d'une expérience clinique limitée et du manque de recul.

L'emploi d'analogues de GLP-1 ne se fait jamais en monothérapie mais toujours en association avec un autre médicament hypoglycémiant. Leur usage est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale, de grossesse, d'allaitement et d'antécédent de pancréatite aiguë chez le patient.

- **Les nouveaux ADO : les inhibiteurs de SGLT2**

Au cours des dernières années, les stratégies de prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 se sont enrichies de l'apport de nouvelles classes thérapeutiques, notamment celle des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) aussi appelés gliflozines. Cette classe médicamenteuse va agir sur la recapture du glucose au niveau rénal.

L'inhibition de SGLT-2 va avoir pour conséquence d'augmenter l'élimination rénale du glucose, en forçant le rein à laisser fuir dans les urines plus de glucose qu'il ne devrait. Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette glycosurie qui constitue donc une perte énergétique, aboutit in fine à une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 Kg. Les inhibiteurs des SGLT-2 entraînent à terme une réduction de la glycémie et de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 à 1%.

Les inhibiteurs des SGLT-2 vont aussi être à l'origine d'une baisse de la tension artérielle chez le patient. Ils ont démontré leur efficacité dans la prévention cardiovasculaire notamment en réduisant le risque de survenue ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et un ralentissement de la néphropathie diabétique.

L'inhibition de SGLT2 n'interfère pas sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie, ni sur la stimulation de la sécrétion d'insuline, ce qui explique l'absence de risque hypoglycémique avec cette classe thérapeutique, sauf lorsqu'ils sont associés à un sulfamide hypoglycémiant, à un glinide ou à l'insuline. Une adaptation des posologies sera alors nécessaire pour pallier ce risque.

Les manifestations indésirables rapportées sont détaillées dans la prise de position de la SFD sur le rapport bénéfices/risques de la classe publiée en 2019 :

- Les infections urogénitales représentent l'effet indésirable le plus répandu sous inhibiteur de SGLT-2. Ces infections, plus fréquentes chez la femme, surviennent surtout lors des premiers mois de traitement. Elles sont généralement bénignes, facilement curables et rarement récurrentes.

- Des cas d'acidocétoses euglycémiques (par augmentation du glucagon)
- Un risque accru d'amputations

L'utilisation des inhibiteurs des SGLT-2 est contre-indiquée en cas de :

- Prédispositions du patient aux infections génitales ou urinaires.
- Association avec d'autres diurétiques, surtout chez les patients âgés et fragiles (risque de déshydratation)
- Insuffisance rénale.

- Grossesse et allaitement La plupart des patients diabétiques sont potentiellement répondeurs à cette classe thérapeutique, sans perte d'effet à long terme. Leur mode d'action est complémentaire avec toutes les autres classes thérapeutiques d'antidiabétiques. Cette polyvalence confère aux inhibiteurs des SGLT-2 un atout majeur qui mérite d'être approfondi.

10. L'insulinothérapie

Le terme insuline provient du latin « insula » signifiant îlot. D'abord obtenue à partir d'extraits pancréatiques d'animaux purifiés, elle est utilisée pour la première fois chez l'Homme dans les années 1920. Les recherches menées sur des préparations combinant l'insuline animale à du zinc et de la protamine permettent ensuite d'élargir ses propriétés cinétiques et de sécuriser les injections. En 1955, Frederick Sanger, un biochimiste anglais, décrit pour la première fois la structure biochimique de la molécule d'insuline et révèle ainsi les différences entre l'insuline humaine et animale. Cette découverte aboutit à la synthèse chimique de l'insuline dans la décennie suivante. En 1978, les laboratoires Eli Lilly réussissent pour la première fois le clonage du gène humain de l'insuline, étape fondamentale dans la fabrication d'insuline par génie génétique. Une fois le procédé d'obtention de l'insuline industrielle maîtrisé, de nombreux travaux sont réalisés afin de modifier la composition de l'insuline dans le but d'en modifier la vitesse et la durée d'action. Ces insulines modifiées, appelées des analogues de l'insuline, sont à la base des schémas d'insulinothérapie actuels.

- **Initiation d'une insulinothérapie**

Les effets des traitements antidiabétiques oraux diminuent progressivement et inéluctablement au fil des années. Le recours à l'insulinothérapie devient indispensable lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent plus d'atteindre l'objectif glycémique fixé. L'insuline est l'agent pharmacologique hypoglycémiant le plus puissant. Il entraîne une diminution du taux d'HbA1c de l'ordre de 1,5 à 3,5 %. Son effet hypoglycémiant est dose dépendant.

Les deux principaux inconvénients de l'insulinothérapie sont le risque hypoglycémique élevé si le dosage d'insuline est mal adapté au patient et la prise de poids généralement observée. Cette dernière s'avère problématique en cas d'obésité pré existante. Ces possibles effets secondaires, le caractère injectable et la complexité du traitement sont souvent source de réticence du patient et nécessitent de disposer d'une offre d'éducation thérapeutique.

L'instauration d'une insulinothérapie doit faire l'objet d'une discussion avec le patient et son entourage, dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Plusieurs étapes doivent être respectées pour préparer le patient et son entourage au passage à l'insuline :

- Apporter une information sur le traitement par insuline, ses risques (hypoglycémies notamment) et ses avantages pour le patient, ainsi que les modalités de surveillance
- Définir des objectifs glycémiques clairs
- Susciter la motivation du patient en vue de l'acceptation du traitement (entretien motivationnel, expression du vécu émotionnel)
- Évaluer les capacités d'apprentissage et d'autonomie du patient et de son entourage
- Proposer un programme d'éducation thérapeutique afin de permettre, notamment, l'acquisition des compétences suivantes : modalités de l'autosurveillance glycémique ; techniques de préparation et d'injection de l'insuline ; modalités de conservation de l'insuline ; interprétation des glycémies capillaires et adaptation des doses d'insuline pour atteindre les objectifs glycémiques et la prévention et prise en charge des d'hypoglycémies.

Les insulines peuvent s'administrer de façon discontinue par voie sous-cutanée (avec un stylo ou à la seringue) ou, pour les analogues rapides, en continu par pompe à insuline. Lors du passage à l'insuline, il est recommandé de débiter par une injection quotidienne d'analogue lent de l'insuline en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique. La mise en route d'une insulinothérapie nécessite une phase de préparation (co-décision avec le patient), ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient et de son entourage. Un suivi rapproché devra être proposé pour vérifier la bonne réalisation, l'efficacité et la tolérance de l'insulinothérapie, modifier le protocole d'adaptation des doses si nécessaire et adapter les traitements antidiabétiques associés.

Il existe 3 schémas principaux d'insulinothérapie chez le diabétique de type 2 :

- L'insulinothérapie basale : 1 injection, matin ou soir. Le principe est de normaliser la glycémie de nuit, ce qui entraîne souvent dans la journée une diminution parallèle des glycémies postprandiales.
- L'insulinothérapie basale-bolus comporte la même insuline basale mais on y ajoute 1 injection d'analogue rapide avant chaque repas. Ce schéma s'impose si les glycémies postprandiales sont mal contrôlées par une seule injection par jour d'insuline basale. Il est efficace mais souvent mal accepté par les patients car il comporte 4 injections quotidiennes.
- Les insulinothérapies à 2 injections, matin et soir, constituent un bon compromis. L'instauration d'une insuline intermédiaire ou analogue lente pourra se faire avec les règles de pratiques suivantes :

- Prescription d'une dose initiale faible, de 6 à 10 UI par 24 heures
- Mise en place d'une autosurveillance glycémique pour la prévention des hypoglycémies et l'adaptation des doses d'insuline (au moins 2 mesures glycémiques capillaires par jour à l'initiation de l'insulinothérapie : au coucher pour prévenir les hypoglycémies et au réveil pour suivre l'objectif)
- Définition d'un objectif pour la glycémie à jeun au réveil selon l'objectif d'HbA1c du patient
- Adaptation des doses d'insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil

et de l'objectif fixé ; la dose peut être augmentée ou réduite de 1 ou 2 UI

- Réévaluation du traitement en cas d'hypoglycémies fréquentes ou d'une hypoglycémie sévère
- Recours éventuel à un(e) infirmier pour réaliser l'insulinothérapie (adaptation des doses selon la prescription...) Le choix d'un schéma d'insulinothérapie dépend de plusieurs paramètres, tels que :
 - Le choix du patient : le patient accepte-t-il le traitement ? Le nombre d'injections ?
 - Les objectifs glycémiques et la capacité du patient à les atteindre ;
 - L'autonomie du patient : peut-il gérer son traitement ? En cas d'impossibilité, son entourage peut-il y suppléer ou le passage d'un(e) infirmier(ère) est-il obligatoire ?
 - Les profils glycémiques : il y a-t-il une hyperglycémie à jeun isolée ou associée à une ou plusieurs hyperglycémies postprandiales ?
 - Le mode de vie du patient : le type d'alimentation (horaires des repas et teneur glucidique) et l'activité physique sont-ils réguliers ou erratiques ?

Il existe plusieurs types d'insulines qui varient selon :

- Le délai d'action
- Le pic d'action
- La durée d'action

Insulines analogues rapides	Délai d'action	Durée d'action	Pic d'action
Insuline lispro (Humalog®)	15 min	4 h	30 min
Insuline aspart (NovoRapid®)	15 min	4 h	30 min
Insuline glulisine (Apidra®)	15 min	4 h	30 min

Tableau 3: Les insulines analogues rapides : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Les analogues rapides de l'insuline sont des molécules structurellement modifiées pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes quand ils sont injectés par voie sous-cutanée : raccourcissement du délai d'action, diminution de la durée d'activité, notamment en période prandiale. Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Les analogues rapides disponibles sont l'insuline lispro (Humalog®), l'insuline aspart (Novorapid®) et l'insuline glulisine (Apidra®). Ils constituent l'insuline de choix en cas d'utilisation de pompes à insuline. Les avantages des insulines analogues rapides sont :

- Piqûre au moment des repas
- Profil d'action court (environ 2 heures) correspondant à l'hyperglycémie du repas
- Moins d'hypoglycémie tardive
- Collations non indispensables

Insulines rapides	Délai d'action	Durée d'action	Pic d'action
Actrapid®	20 min	6 h	3 h
Umuline rapide®	20 min	6 h	3 h

Tableau 4 : Les insulines rapides : délai d'action, pic d'action et durée d'action

L'insuline humaine recombinante est strictement identique à l'insuline humaine, elle a donc une action rapide sur l'organisme. Les spécialités disponibles sont l'Actrapid® et l'Umuline rapide®. Elles sont considérées comme des insulines à visée prandiales. Elles sont aussi utilisées quand il est nécessaire de corriger rapidement une hyperglycémie.

Insulines pré mélangées	Délai d'action	Durée d'action	Pic d'action
Mixcard 50 contient 50% d'Actrapid® et 50% d'Insulatard®	20 min	12 à 16 h	3 h
NovoMix® 30/50/70 contient 30 ou 50 ou 70% de Novorapide®	15 min	12 à 16 h	30 min
Humalog Mix® 25/50 contient 25 ou 50% d'Humalog®	15 min	12 à 16 h	30 min

Tableau 5 : Les insulines pré mélangées : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Les insulines pré mélangées résultent d'un mélange en proportions variées d'insuline rapide (ou d'analogue rapide) et d'insuline de durée d'action intermédiaire. Elles permettent d'obtenir une action rapide mais également une action prolongée dans le temps. L'intérêt est aussi d'éviter la multiplication des injections d'insuline.

Insulines d'action intermédiaire	Délai d'action	Durée d'action	Pic d'action
Levemir (Detemir®)	1 h 30	12 à 20 h	Aucun
Umuline®	1 h 30	12 à 16 h	4 h
Insulatard®	1 h 30	12 à 16 h	4 h

Tableau 6 : Les insulines d'action intermédiaire : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Les insulines d'action intermédiaire sont administrées le soir au coucher ou éventuellement le matin du fait de leur durée d'action prolongée dans le temps.

Insulines analogues lentes	Délai d'action	Durée d'action	Pic d'action
Glargine (Lantus®)	1 h 30	18 à 24 h	Aucun
Glargine 300 (Toujeo®)	1 h 30	20 à 24 h	Aucun
Dégludec (Tresiba®)	1 h 30	> 24 h	Aucun

Tableau 7 : Les insulines analogues lentes : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Les insulines analogues lentes ont une action prolongée sans pic d'activité et relativement reproductible d'un jour à l'autre. Ils sont administrés en 1 ou 2 injections à heure fixe. Les avantages des insulines analogues lentes sont : [127]

- Diminution de la fréquence des hypoglycémies, surtout nocturnes.
- Diminution de la prise de poids liée au traitement à l'insuline.
- Amélioration possible des glycémies à jeun.
- Possibilité d'une seule injection quotidienne d'insuline basale (surtout Lantus®).
- Moins de variabilité de l'effet de l'insuline (surtout Levemir®).

Différents facteurs peuvent influencer la biodisponibilité de l'insuline en intervenant sur le début, la durée et le pic d'action de l'insuline :

- La dose : au plus la dose est importante, au plus la durée d'action est allongée. Si l'insuline est froide, elle se résorbe moins vite : l'insuline est donc utilisée à température ambiante.
- Le choix du site d'injection : l'insuline est absorbée plus rapidement au niveau de l'abdomen, alors que l'absorption est intermédiaire au niveau des bras et des cuisses et quelle est plus lente au niveau des fesses.
- La température du corps et le massage de la zone d'injection.
- L'exercice musculaire : l'entrée en exercice des muscles sous-jacents au site d'injection multiplie la vitesse de résorption de l'insuline par 7.
- La profondeur d'injection (IM ou sous cutanée).
- La présence de lipodystrophies, de cicatrices.
- Le phénomène de la résistance à l'insuline.
- Le tabac
- La présence d'anticorps se liant à l'insuline : séquestration possible de l'insuline injectée

Techniques et modalités d'injection de l'insuline :

- Il est nécessaire de changer l'aiguille à chaque injection
- Il faut purger le stylo avant chaque injection : l'aiguille pointée vers le haut, envoyer 2 unités dans le vide
- Les injections doivent se faire dans le tissu sous-cutané ou dans les zones où il y a suffisamment de graisse : arrière du bras, cuisse, ventre, hanche, fesse

- Ne pas injecter l'insuline en intramusculaire
- Il n'est pas nécessaire de désinfecter la peau à l'alcool. Il faut simplement que la peau soit régulièrement lavée comme le reste du corps à l'eau et au savon
- Taille de l'aiguille : les aiguilles courtes de 4 ou 5 mm sont privilégiées pour tous les types de patients : quels que soient l'âge, le sexe, le poids, même pour les patients souffrant d'obésité. Le but de l'injection est que l'insuline se retrouve dans le tissu sous-cutané, qui est très peu profond, et d'éviter les tissus musculaires
- L'aiguille doit être insérée perpendiculairement à la peau (à 90°). Il faut attendre 10 secondes avant de retirer l'aiguille.
- Éliminer les aiguilles en utilisant un collecteur DASRI

Les injections d'insulines quotidiennes peuvent être à l'origine de l'apparition de lipodystrophies. Ces dernières vont entraîner un épaissement du tissu graisseux sous-cutané qui se développe dans les régions où les injections sont fréquentes. Elles entraînent une diminution de la sensibilité au niveau de la peau, les patients vont alors avoir tendance à privilégier ces zones pour s'injecter l'insuline car c'est moins douloureux. Cela peut entraîner des fluctuations très importantes de la durée d'action de l'insuline en empêchant sa diffusion correcte et ainsi avoir des répercussions sur la glycémie. Ces lipodystrophies sont à rechercher lorsque les injections d'insuline donnent des effets extrêmement variables d'un jour à l'autre.

L'insuline peut être dispensée sous la forme de stylos pré-remplis ou de cartouches à insérer dans des stylos réutilisables. Ils vont permettre de réaliser une injection d'insuline beaucoup plus simplement qu'avec une seringue. Il existe deux types de stylos : les stylos jetables pré-remplis et les stylos réutilisables. Les stylos pré-remplis se jettent intégralement lorsqu'il n'y a plus d'insuline à l'intérieur. Ces stylos sont simples d'utilisation mais peu écologiques. Dans les stylos réutilisables, seule la cartouche d'insuline est jetée une fois vide. Pour éviter le risque de confusion si le patient possède plusieurs stylos différents, chaque type d'insuline a une cartouche avec un bouchon de couleur différente.

La pompe à insuline constitue une alternative au traitement par multi-injections d'insuline. C'est un appareil permettant de perfuser l'insuline de façon continue et régulière, 24 h/24 h par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale. Il assure une perfusion continue et régulière de l'insuline afin de reproduire l'action physiologique des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Celle-ci se caractérise par une libération pulsatile de l'insuline de façon continue et régulière afin de maintenir une glycémie normale. Comme en réalité ces besoins peuvent varier d'un moment à l'autre de la journée, il est possible d'adapter le débit de la pompe aux besoins stricts d'insuline du patient, ce qui conduit à minimiser les risques d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Grâce à la pompe, le patient diminue la fréquence des piqûres : il ne remplace son cathéter que tous les 3 jours. Seules les insulines à action rapide peuvent être administrées à l'aide de pompe à insuline. Le traitement par pompe à insuline offre généralement un meilleur contrôle de la glycémie que le traitement par injections multiples, réduisant également les hypoglycémies.

La conservation de l'insuline se fait toujours à l'abri de la lumière et des températures extrêmes, ce qui pourrait affecter son efficacité et sa durée d'action :

- Avant ouverture : conservation au réfrigérateur entre 2 et 8 °C jusqu'à la date de péremption
- Après ouverture : conservation à température ambiante (< 25°C) pendant 28 jours.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Dans la majorité des cas, le diabète de type 2 est diagnostiqué sans déséquilibre majeur (c'est-à-dire avec une HbA1c inférieure à 9 %) comme en témoigne l'étude LEADER où 67% des diagnostics étaient secondaires au dépistage à une phase infraclinique (44). Dans ces situations, un délai de 3 à 6 mois permet au patient d'adapter son mode de vie en appliquant les mesures hygiéno-diététiques abordées en consultation et de réévaluer l'équilibre glycémique. Si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint à ce terme, ou lorsque l'on estime d'un commun accord avec le patient que ces modifications ne suffiront pas à atteindre les objectifs, un traitement médicamenteux est initié, d'abord par monothérapie.

Lorsque le patient présente un déséquilibre glycémique initial avec une HbA1c entre 9 et 10 %, une bithérapie peut être d'emblée proposée. Une réévaluation régulière permet parfois d'alléger secondairement le traitement.

Lorsque le déséquilibre est majeur au diagnostic c'est-à-dire lorsque l'HbA1c est supérieure à 10 %, une insulinothérapie peut d'emblée être prescrite, en particulier en présence d'un syndrome cardinal, et est indispensable en cas de présence de corps cétoniques ou d'hyperosmolarité. Dans ces situations, le traitement injectable peut être transitoire et un relai par anti-diabétiques oraux peut parfois être envisagé secondairement. La bithérapie sera proposée en l'absence de signe de gravité tels que la perte de poids ou le syndrome polyuro- polydipsique.

1. Objectif d'HbA1c non atteint sous MHD bien conduites

Lorsqu'aucun traitement médicamenteux n'a été débuté et que l'objectif d'HbA1c reste supérieur à l'objectif après 3 à 6 mois de mesures hygiéno-diététiques bien conduites, une monothérapie doit être débutée. Pour autant que les critères d'exclusions soient respectés, la metformine est le traitement de première intention quelle que soit la situation clinique du patient puisqu'elle a prouvé son efficacité en termes de baisse d'HbA1c et de prévention cardiovasculaire. La prescription se fait à dose progressive jusqu'à la dose maximale tolérée (entre 2 et 3 g/j).

2. Objectif d'HbA1c non atteint sous metformine

En cas d'objectif d'HbA1c non atteint malgré un régime de vie adapté et une observance correcte et à dose optimale de metformine, un passage à une bithérapie est nécessaire. La SFD recommande d'associer en première intention la metformine à un inhibiteur des DPP4, préférentiellement aux sulfamides en raison d'un haut niveau de preuve sur l'absence de risque hypoglycémique, de prise de poids et à efficacité égale sur l'hémoglobine glyquée.

L'association metformine et analogue du GLP-1 peut être envisagée dans deux situations. La première concerne les patients présentant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (définition OMS de l'obésité) puisque les analogues du GLP-1 sont efficaces sur la perte de poids, tout en tenant compte du coût élevé de ce traitement et en choisissant une molécule à bas coût journalier. La seconde concerne les patients en situation de prévention cardiovasculaire secondaire, chez qui on privilégiera le liraglutide compte tenu de ses bénéfices démontrés dans l'étude LEADER. (45)

L'association metformine et sulfamides, recommandée par la HAS en première intention, n'est donc pas retenue comme prioritaire par la SFD, bien que moins onéreuse que l'association des incrétines. Elle reste néanmoins citée par le groupe d'étude comme une bithérapie possible, sous couvert idéalement d'une autosurveillance glycémique en raison du risque d'hypoglycémie. L'association de la metformine aux autres ADO disponibles (inhibiteurs des alpha-glucosidases, glinide) est désormais désuète compte tenu d'une balance bénéfique/risque défavorable par rapport aux autres thérapeutiques existantes. Ils ne sont donc utilisés qu'en seconde intention.

En raison du prix supérieur des incrétines par rapport aux autres anti-diabétiques accessibles, l'efficacité du traitement doit être réévaluée régulièrement afin de discuter un changement de traitement le cas échéant.

3. Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie

En cas d'échec d'une bithérapie bien menée avec poursuite des efforts alimentaires et de l'activité physique et une bonne adhésion du patient à la prise en charge, plusieurs options thérapeutiques sont à la portée du prescripteur : trithérapie orale ou injectable, changement de bithérapie ou initiation d'insuline basale. Le choix d'une nouvelle thérapeutique est directement influencé par la prise en charge antérieure.

- **Échec de bithérapie par metformine et IDPP4**

En cas d'inefficacité de l'association metformine et IDPP4, une trithérapie avec ajout de sulfamide peut être discutée, permettant de sursoir à un traitement injectable.

Un changement de bithérapie peut également être proposé : soit par metformine et analogue du GLP1, plus efficace sur l'hémoglobine glyquée et sur le poids (en privilégiant le liraglutide en cas de prévention cardiovasculaire secondaire), soit par metformine et sulfamide au prix d'effets secondaires et de contraintes connues. Cette proposition ne sera retenue que si la baisse d'HbA1c est inférieure à 50 % 3 à 6 mois après initiation des IDPP4 sans atteindre l'objectif fixé.

Une dernière possibilité en cas d'échec d'une bithérapie bien menée est l'introduction d'une insulinothérapie basale avec poursuite de la metformine (l'IDPP4 est arrêté d'emblée ou après titration efficace de l'insuline basale).

- **Échec de bithérapie par metformine et analogue du GLP1**

Dans cette situation, la stratégie à privilégier est le passage à l'insulinothérapie avec introduction d'un analogue lent et poursuite de la metformine. Les analogues du GLP1 seront conservés uniquement s'ils ont entraîné une perte de poids significative, soit au moins égale à 5 % du poids.

Le passage à une trithérapie associant metformine, analogue du GLP1 et sulfamide ou un changement de bithérapie avec metformine et sulfamides, dont aucune étude d'efficacité n'a été prouvée, sont d'autres options thérapeutiques réalisables.

- **Échec de bithérapie par metformine et sulfamide (ou glinide)**

Lorsqu'une bithérapie par metformine et sulfamide n'a pas permis d'atteindre l'objectif personnalisé du patient, trois alternatives peuvent être proposées.

Il est possible d'introduire une trithérapie avec ajout d'un analogue du GLP-1 (dont le choix se fera vers le moins onéreux ou le liraglutide selon la situation cardiovasculaire), avec libre choix du clinicien du maintien ou non du sulfamide.

Une insulinothérapie basale peut être instaurée, avec poursuite de la metformine.

Ou enfin, une trithérapie orale associant metformine, sulfamide et IDPP4 peut être prescrite bien que moins efficace sur l'HbA1c que les deux premières alternatives.

En cas d'hypoglycémies sévères et répétées, une bithérapie par metformine et IDPP4 peut s'envisager. L'arrêt des sulfamides est recommandé en cas d'hypoglycémies sévères ou répétées, ou en cas de baisse d'HbA1c inférieure à 50 % sans atteinte de l'objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement.

4. Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie (hors insuline)

Il existe en pratique deux trithérapies possibles ayant pu échouer à atteindre l'objectif ciblé d'hémoglobine glyquée malgré une posologie optimale et une bonne observance.

La première associe la metformine, les sulfamides et les IDPP4 et la seconde associe la metformine, les sulfamides et les analogues du GLP1. Dans ces deux cas, une insulinothérapie basale est indiquée. Les analogues lents sont privilégiés compte tenu d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique.

En cas d'échec de la trithérapie orale seulement, une autre alternative est le passage à une bithérapie associant metformine et analogue du GLP1 (les sulfamides seront parfois réintroduits secondairement).

Lors de l'instauration d'une insuline basale il est souhaitable de maintenir la metformine. Les IDPP4 et les sulfamides sont arrêtés d'emblée ou après titration efficace de l'insuline basale, et sont parfois réintroduits sur avis spécialisé. Les analogues du GLP-1 ne sont maintenus qu'en cas d'efficacité pondérale (perte de poids imputable au traitement supérieure ou égale à 5 % du poids) ou s'il s'agit du liraglutide chez un patient en prévention cardiovasculaire secondaire.

5. Objectif d'HbA1c non atteint malgré insulinothérapie basale et metformine

Lorsque malgré une insulinothérapie basale, l'équilibre glycémique reste insatisfaisant l'expertise d'un endocrino-diabétologue est souhaitable.

Celui-ci discutera soit l'ajout d'un traitement oral (en privilégiant les IDPP4) ou l'ajout d'un traitement injectable plus efficace en termes de baisse d'hémoglobine glyquée, soit le passage à une insulinothérapie intensifiée par multi-injections (injections d'analogues rapides en pré prandial associée à l'insuline basale, ou insuline « mix » peu flexible et pourvoyeuse d'hypoglycémie et de prise de poids).

Les analogues du GLP-1 sont à proposer préférentiellement à l'insulinothérapie intensifiée en raison d'une efficacité au moins comparable avec une plus grande simplicité et une meilleure tolérance clinique. C'est également une option intéressante pour des patients réticents à de multiples injections quotidiennes ou qui pourraient présenter des difficultés d'adaptation des doses.

Néanmoins, en situation de déséquilibre majeur avec signes d'hypercatabolisme ou en cas de contre-indication aux analogues du GLP-1, le passage à une insulinothérapie intensifiée est la seule option thérapeutique à envisager.

6. Situations particulières :

- **Contre-indication à la metformine**

En cas de contre-indication ou intolérance digestive avérée à la metformine, la SFD recommande l'introduction d'IDPP4 bien que partiellement remboursés dans cette indication en France. Les autres thérapeutiques envisageables dans cette situation sont les inhibiteurs des alpha-glucosidases qui n'induisent ni hypoglycémie ni prise de poids ou les sulfamides et glinides mais aux effets secondaires plus délétères. LA HAS privilégiait en 2013 les sulfamides en alternative à la metformine d'une part par manque de recul sur l'effet des incrétines à long terme et d'autre part en raison du mauvais remboursement des IDPP4 en monothérapie.

En cas d'échec de la monothérapie choisie, une bithérapie associant un sulfamide et une autre classe médicamenteuse sera choisie selon le périmètre de remboursement des différentes molécules disponibles.

Le dernier pallier thérapeutique des diabétiques de type 2 chez qui la metformine ne peut être prescrite correspond à une insulinothérapie exclusive.

- **Population de plus de 75 ans**

Les objectifs d'HbA1c des patients âgés sont comme nous l'avons vu globalement plus larges que la population générale. La décision thérapeutique chez ces patients prendra certes en compte l'objectif personnalisé d'hémoglobine glyquée mais également d'autres critères pouvant influencer la prise en charge : troubles cognitifs, altération de la fonction rénale, dénutrition, polymédication, risque important d'hypoglycémies avec conséquences délétères ...

Concernant l'attitude thérapeutique, l'activité physique sera adaptée à l'état clinique du patient, les régimes alimentaires restrictifs seront limités. Les médicaments choisis seront prescrits avec précaution avec une surveillance accrue de leur tolérance et des contre-indications.

En première intention, la metformine reste le pilier de la prise en charge médicamenteuse sous couvert de prudence compte tenu d'une fonction rénale souvent altérée. En deuxième intention en cas d'HbA1c supérieure à l'objectif après plusieurs mois de monothérapie, une bithérapie associant metformine et IDPP4 est recommandée. En troisième intention, chez des patients âgés et fragiles, il conviendra de privilégier une insulinothérapie basale. Les sulfamides et glinides restent accessibles mais non conseillés compte tenu du risque d'hypoglycémie. Il en est de même pour les analogues du GLP-1 rarement utilisés après 75 ans où la perte de poids exposant au risque de dénutrition n'est pas recherchée.

- **IMC supérieur ou égal à 35 kg/m²**

Chez les patients obèses, après échec de la metformine et des mesures hygiéno-dététiques bien menées, la SFD recommande l'ajout d'une classe thérapeutique neutre sur le plan pondéral (IDD4, IAG) ou idéalement capable d'induire une perte de poids tels que les analogues du GLP-1.

La chirurgie bariatrique est une branche thérapeutique du diabète de type 2 en plein essor qui résulte d'une prise en charge pluridisciplinaire dans des centres d'expertise assurant le suivi pré et post-opératoire régulier. La chirurgie métabolique permet souvent d'alléger le traitement diabétique. Elle peut être proposée aux diabétiques de type 2 en situation d'obésité de classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) quelle que soit la qualité du contrôle glycémique ou de classe II (IMC ≥ 35 kg/m² et < 40 kg/m²) présentant un déséquilibre glycémique malgré traitement anti-hyperglycémiant bien conduit. Le rapport bénéfice/risque de la chirurgie métabolique chez les diabétiques

de type 2 mal équilibrés sous traitement bien conduit avec un IMC compris entre 30 et 35 kg/m² (obésité classe I) est en cours d'évaluation. Cette option thérapeutique n'est donc pas validée par la HAS à ce jour dans ces situations.

- **Insuffisance rénale**

Comme nous l'avons abordé, les objectifs d'hémoglobine glyquée sont modifiés chez les patients insuffisants rénaux de stade IV et V de la classification KDIGO (DFG \leq 30 ml/min/1,73m²). En pratique une coordination entre médecin généraliste, diabétologue et néphrologue doit s'organiser dès que le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73m² et ce d'autant plus que le patient présente une protéinurie même légère associée, signe d'une atteinte glomérulaire. Le risque de surdosage des molécules à élimination rénale existe dès le stade d'insuffisance rénale modérée ce qui doit amener le prescripteur à une utilisation précautionneuse des traitements concernés (biguanides, sulfamides ou insuline par exemple).

- **Terrain cardiovasculaire à risque**

Chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire - c'est-à-dire ayant déjà présenté un ou plusieurs événements cardiovasculaires - la metformine est toujours introduite ou maintenue sous réserve du respect des contre-indications. Par ailleurs, lorsque le phénotype clinique et biologique du patient justifie la prescription d'un traitement par analogue du GLP- 1, le liraglutide est la molécule à privilégier, en raison de son bénéfice cardiovasculaire démontré dans l'étude LEADER dans cette situation. De plus, dans ce contexte en particulier, le liraglutide est maintenu en cas d'insulinothérapie basale. Si le choix de deuxième ligne s'oriente vers un traitement oral ou que le liraglutide ne peut être utilisé, la SFD recommande de prioriser la sitagliptine (IDPP4) compte tenu de sa sécurité d'emploi démontrée dans l'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire sans surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Concernant le cas particulier des diabétiques de type 2 avec insuffisance cardiaque, la metformine reste là encore le traitement de premier choix s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée (DFG $>$ 30 mL/min/1,73 m²), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation puisque plus à risque d'entraîner des complications telles que l'acidose lactique provoquée par les situations d'hypoxie. En deuxième ligne, la sitagliptine est privilégiée pour sa sécurité vis-à-vis du risque de mortalité et d'hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque. La saxagliptine, qui est également un IDPP4, n'est pas recommandée dans ces situations suite aux résultats de l'étude SAVOR-TIMI 53 (pour Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) qui a mis en évidence une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

À noter que les analogues du GLP-1 doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée en raison de l'effet tachycardisant modeste mais significatif des analogues du GLP1. Des signaux défavorables ont en effet été observés avec le liraglutide dans les études LIVE (effect of Liraglutide on left Ventricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus) et FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart failure Treatment) dans cette catégorie de patients.

En outre, dans toutes les situations cardiovasculaires à risque, une coordination entre généraliste, cardiologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.

Parmi les thérapeutiques restantes que nous n'avons pas citées dans cette partie, les sulfamides et les glinides ne sont pas privilégiés compte tenu du risque d'hypoglycémie dans cette population déjà fragile. Les gliflozines, disponibles depuis 2020 en France, ne sont pas citées parmi les recommandations de la SFD de 2017 mais nous verrons qu'elles sont privilégiées dans les consensus les plus récents de diabétologie pour leur bénéfice cardio-rénal.

L'accompagnement et le suivi du patient diabétique

E. Le dosage de l'HbA1c :

L'HbA1c ou hémoglobine glyquée est une fraction de l'hémoglobine dont le dosage est utilisé pour la surveillance biologique du diabète de type 2. Selon les recommandations actuelles, le taux d'HbA1c doit être personnalisé pour chaque patient en tenant compte de l'espérance de vie, du type de diabète et de la présence éventuelle de complication ce qui permet d'ajuster les traitements hypoglycémifiants. L'HbA1c doit donc être mesurée tous les trimestres chez le sujet diabétique de type 2. La valeur cible à atteindre est comprise entre 6 et 7 %.

La durée de vie du globule rouge étant d'environ 3 mois, le dosage de l'HbA1c permet de refléter les fluctuations glycémiques des 120 derniers jours. Son taux est d'autant plus élevé que les périodes d'hyperglycémie ont été fréquentes dans les 3 mois précédant le dosage.

Selon les recommandations de l'HAS, les objectifs d'HbA1c à atteindre sont déterminés selon le profil du patient qui tient compte de l'âge, de la durée du diabète, des antécédents cardiovasculaires et le degré de fonction rénale :

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

Tableau 8 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Indépendantes des variations journalières de la glycémie et non affectée par le jeûne, l'exercice physique ou l'ingestion récente de sucres, l'HbA1c est la méthode de référence de suivi glycémique du diabétique de type 2. Le dosage de l'HbA1c est effectué en laboratoire et ne peut être pratiqué en autosurveillance par le patient lui-même. Il fait l'objet d'une prescription médicale trimestrielle.

F. L'autosurveillance glycémique :

L'autosurveillance glycémique ne remplace pas la mesure de l'HbA1c, mais peut la compléter. Elle doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient. L'autosurveillance glycémique constitue un outil indispensable pour pouvoir atteindre les objectifs thérapeutiques fixés, améliorer l'équilibre du diabète et éviter ou retarder la survenue de complications dues à cette pathologie. Elle permet au diabétique de type 2 de prendre conscience d'une pathologie longtemps asymptomatique.

L'autosurveillance glycémique regroupe l'ensemble des méthodes permettant de mesurer la glycémie, la glycosurie et la cétonurie. La glycosurie et la cétonurie se

mesurent grâce aux bandelettes urinaires. Avant de mesurer la glycémie, il est recommandé aux patients de se laver les mains (eau chaude et savon, pas d'alcool) afin d'éviter le risque de faux résultats.

La mesure se fait à l'aide d'un autopiqueur et un lecteur de glycémie possédant des bandelettes sur lesquelles on va déposer le sang qui va ensuite remonter par capillarité jusqu'au lecteur. Il est conseillé au patient de se piquer préférentiellement au niveau des côtés du doigt, en veillant bien à changer de doigt à chaque mesure.

L'autosurveillance glycémique ne doit pas être systématique, elle est nécessaire en cas de pathologie déséquilibrant le diabète ou de modification du traitement du diabète. Elle doit être ciblée et n'est recommandée que si les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux. Ces mesures contraignantes doivent être susceptibles d'entraîner des conséquences thérapeutiques favorables au patient.

L'autosurveillance glycémique doit être réservée à certains diabétiques de type 2 dans certaines situations :

- Patients insulinotraités.
- Patients chez qui une insulinothérapie est envisagée à court ou moyen terme.
- Patients traités par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques), lorsque des hypoglycémies sont soupçonnées.
- Patients chez qui l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, notamment en raison d'une maladie ou d'un traitement intercurrent.

L'autosurveillance glycémique désigne la mesure par le diabétique lui-même de ses glycémies capillaires à intervalles réguliers. De nombreux systèmes (autopiqueurs, bandelettes ou électrodes-lecteurs) sont disponibles pour mesurer la glycémie capillaire avec une fiabilité acceptable. Le bon système est celui qui a la préférence du patient. Lors de la prescription d'un dispositif d'autosurveillance glycémique, il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs et les décisions à prendre en fonction des résultats.

L'autosurveillance glycémique est un outil précieux d'éducation pour :

- Sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et de l'exercice physique régulier
- Déterminer la posologie adéquate d'un sulfamide hypoglycémiant ou d'un glinide
- Assurer le suivi d'une maladie intercurrente
- Suivre l'évolution de l'insulinopénie et adapter les doses d'insuline
- Prévenir d'éventuelles hypoglycémies

Le rôle du pharmacien est d'expliquer le fonctionnement de l'appareil et de rappeler l'intérêt de l'autocontrôle glycémique aux patients. La fréquence des contrôles glycémiques sera variable d'un diabète à l'autre. En général, on contrôle sa glycémie après une activité physique, avant chaque injection d'insuline rapide ou

encore le soir au coucher et le matin à jeun, c'est-à-dire à des moments stratégiques de la journée. En pratique, le patient devra aussi, s'il le peut, tenir un carnet de suivi, qui rendra la collaboration avec le médecin plus efficace, afin qu'il puisse aisément déceler toute anomalie.

Les horaires de mesure de la glycémie capillaire à privilégier sont :

- Le matin à jeun, où la glycémie reflète la production hépatique nocturne de glucose pouvant justifier une escalade thérapeutique. Cette glycémie est en règle générale bien corrélée à l'HbA1c.
- Le soir, avant le dîner, où la glycémie est en général la plus basse de la journée : elle permet le dépistage d'hypoglycémie asymptomatique chez des diabétiques traités par sulfamides ou glinides.
- Chez les patients sous insuline basale, une mesure de la glycémie au réveil suffit.
- Au réveil, avant chaque repas, voire au coucher, chez les patients sous insuline basale + bolus, pour adapter les doses d'insuline rapide et lente.

Pour le patient diabétique, il est important qu'il connaisse ses objectifs glycémiques pour prendre des décisions :

HbA1c cible	Glycémie avant les repas (mg/dl)	Glycémie 2h après les repas (mg/dl)
HbA1c < 6,5 %	80-120	< 160
HbA1c < 7 %	80-130	< 180
HbA1c < 8 %	80-140	< 200
HbA1c < 9 %	80-150	< 220
HbA1c < 9% et éviter à tout prix les hypoglycémies	130-150	< 220

Tableau 9 : Les cibles de glycémie correspondant aux cibles d'HbA1c

La HAS recommande une autosurveillance glycémique systématique au moins :

- 2 à 4 fois par jour dans le diabète de type 2 traité par une insulinothérapie
- 2 fois par semaine à 2 fois par jour pour les diabétiques de type 2 dont l'objectif glycémique n'est pas atteint et pour ceux traités par insulinosécréteurs.

G. Le parcours de soins :

Les complications à long terme du diabète restent longtemps silencieuses et nécessitent un dépistage systématique.

Les examens de suivi recommandés par l'HAS dans le guide du parcours de soins du diabète de type 2 se résument à :

- Une visite chez le médecin traitant avec mesure du poids, calcul de l'IMC, mesure de la tension artérielle, dosage de l'HbA1c : tous les 3 mois
- Un examen chez l'ophtalmologue pour réaliser un examen du fond d'œil et pouvoir

dépister d'éventuelles lésions de la rétine : 1 fois par an

- Un bilan dentaire chez le dentiste pour dépister et traiter d'éventuelles lésions des dents et des gencives : 1 fois par an
- Un bilan lipidique par prise de sang, pour mesurer la concentration dans le sang des graisses (cholestérol, triglycérides) qui participent à la survenue de complications cardiovasculaires : 1 fois par an
- Un bilan rénal avec la mesure de la créatinémie, de la microalbuminurie et du débit de filtration glomérulaire pour s'assurer qu'il n'y a pas de complications au niveau des reins : 1 fois par an
- Un électrocardiogramme pour détecter et prévenir d'éventuelles anomalies cardiaques : 1 fois par an
- Un examen des pieds pour vérifier la sensibilité du pied à risque de neuropathie périphérique et déceler d'éventuelles lésions ou plaies du pied : 1 fois par an
- Le dosage éventuel de la TSH, en présence de signes cliniques

H. L'éducation thérapeutique du patient diabétique :

La démarche d'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la relation de soin, elle accorde une place prépondérante au patient en tant qu'acteur de sa santé. Le contenu ciblé de l'entretien et le mode de relation établi permettent d'inscrire le patient dans un parcours éducatif. L'éducation thérapeutique permet aux patients de mieux prendre soin d'eux mais aussi de mieux vivre avec leur maladie. La démarche éducative suppose une approche globale du patient. Elle place le patient au centre des soins.

L'OMS définit l'éducation thérapeutique comme un processus continu, dont le but est d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Il y a plusieurs niveaux de compétences à acquérir par le patient grâce à l'éducation thérapeutique :

- Savoir : connaissances sur le diabète, le risque de complications, le traitement
- Savoir-faire : savoir mesurer sa glycémie, utiliser une pompe à insuline, réaliser une injection d'insuline ou d'analogue du GLP-1, adaptation autonome du traitement en cas d'activité physique, de maladie, d'hypoglycémie ...
- Savoir-être : travailler sur la confiance en soi, gérer les émotions, le stress, savoir annoncer son diabète à un proche...

Le projet éducatif se met en place en plusieurs étapes :

- Créer un climat favorable : cadre, écoute active
- Le bilan éducatif partagé permet l'identification avec le patient de ses objectifs de soin, de ses ressources et de ses difficultés
- S'accorder avec le patient et son entourage sur les ressources nécessaires pour s'engager dans son projet de soin et construire avec lui un plan d'action
- Se coordonner avec les différents acteurs de l'éducation thérapeutique du patient pour déployer les activités souhaitées
- Mettre en œuvre le plan d'action avec le patient et son entourage
- Co-évaluer avec le patient les pratiques et les résultats de la démarche d'éducation thérapeutique du patient

Selon les recommandations de l'HAS, un programme d'éducation thérapeutique du patient se définit comme un ensemble coordonné d'activités d'éducation destinées à des patients et à leur entourage et animées par une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé (médecin traitant, diabétologue, pharmacien, psychologue, podologue...). Il implique une alliance thérapeutique entre l'équipe soignante et le patient qui sont des partenaires engagés ensemble sur le long chemin de la maladie chronique, au rythme du patient et dans le respect de ses choix. Cette alliance doit rester dynamique.

L'éducation thérapeutique est proposée au patient sous la forme d'un programme personnalisé avec des ateliers collectifs ou individuels.

Les patients concernés par l'éducation thérapeutique :

- Toute personne ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie
 - Elle concerne également l'entourage du patient s'il le souhaite et si le patient souhaite l'impliquer dans la gestion de sa maladie
 - Elle fait partie des missions de santé publique confiées aux pharmaciens d'officine
- La proposition de participer à un programme d'éducation thérapeutique doit se faire :
- À la découverte du diabète
 - Si une insulinothérapie ou un traitement complexe (pompe, capteurs) est envisagé
 - Difficultés à vivre avec le diabète (hypoglycémies répétées, angoisse face à l'avenir...)
 - À la découverte d'une complication
 - Lors d'une demande explicite d'aide ou la survenue d'un désir de prendre soin de soi chez le patient

Selon l'HAS, les objectifs de l'éducation thérapeutique du patient sont de :

- Renforcer par une prise en charge multidisciplinaire les connaissances théoriques et les compétences techniques du patient afin de lui permettre d'être un acteur de sa prise en charge
- Améliorer l'équilibre glycémique et la qualité de vie et réduire le risque ou retarder l'apparition de complications aiguës et chroniques du patient

Les champs de l'éducation thérapeutique à explorer avec le patient :

- L'alimentation et la diététique
- L'activité physique
- Le traitement médicamenteux
- La gestion des complications
- Les difficultés à prendre des traitements
- L'organisation du suivi médical
- Le vécu de la maladie
- L'apprentissage des gestes d'auto-soins (injections d'insuline, autosurveillance et autocontrôle glycémique)

En fonction des besoins préalablement identifiés, le pharmacien d'officine peut proposer au patient diabétique de bénéficier d'une éducation ou d'un accompagnement thérapeutique dans le but :

- Aider à la compréhension de la maladie et des traitements
- Aider à la compréhension des examens de biologie médicales
- Informer et sensibiliser sur le bon usage des médicaments
- Mettre en place un régime alimentaire équilibré, sain et adapté
- Sensibiliser à la pratique d'activité physique régulière
- Gérer la survenue de complications aiguës et chroniques liées au diabète
- Apprendre à utiliser les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière
- Aider dans l'apprentissage de l'autosurveillance de la maladie et des traitements
- Soutenir et accompagner le patient tout au long de sa prise en charge
- Travailler sur les représentations de la maladie par le patient

Modalités de mise en œuvre de l'éducation thérapeutique du patient :

- L'éducation thérapeutique implique la participation effective d'une équipe soignante préalablement formée à l'éducation. Elle peut être réalisée en milieu hospitalier (en hospitalisation ou en ambulatoire), en cabinet de consultation, en structure dédiée ...
- Elle peut se faire de façon individuelle ou par groupes homogènes de diabétiques ayant des objectifs thérapeutiques comparables
- L'éducation de groupe favorise l'échange d'expériences et de connaissances entre les patients et facilite la communication avec l'équipe soignante
- L'éducation doit être interactive et comporter des démonstrations pratiques

Plusieurs thèmes éducationnels doivent être abordés dans les programmes d'éducation thérapeutique du patient diabétique :

- Connaissances générales sur le diabète et lutte contre les croyances
- Méthode d'injection de l'insuline
- Education diététique
- Activité physique
- Autosurveillance et autocontrôle glycémique
- L'hypoglycémie
- Le pied diabétique
- Les complications du diabète C'est pourquoi la plupart des programmes d'éducation thérapeutique prévoient, en amont ou en phase initiale du programme, un entretien

structuré appelé diagnostic éducatif, visant à établir un état des lieux de la vie du patient avec sa maladie.

L'éducation thérapeutique du patient doit :

- Être centrée sur le patient : intérêt porté à la personne dans son ensemble, prise de décision partagée
- Être scientifiquement fondée (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives
- Faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge
- Concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux
- Être un processus permanent, qui est adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient, elle fait partie de la prise en charge à long terme
- Être réalisée par des professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, engagés dans un travail en équipe dans la coordination des actions
- S'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif) et être construite sur des priorités d'apprentissage perçues par le patient et le professionnel de santé
- Se construire avec le patient, et impliquer autant que possible les proches du patient
- S'adapter au profil éducatif et culturel du patient, respecter ses préférences, son style et rythme d'apprentissage
- Être définie en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs
- Être multi professionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle, intégrer le travail en réseau
- Inclure une évaluation individuelle de l'éducation thérapeutique du patient et du déroulement du programme L'éducation thérapeutique du patient fait partie intégrante de toutes les étapes de la prise en charge du patient diabétique, quel que soit le type de diabète. Elle l'aide à accepter et à comprendre sa maladie, à réaliser ses objectifs thérapeutiques et à adhérer au traitement. La gestion de sa maladie par le patient lui-même lui assure un meilleur vécu de la maladie et une qualité de vie satisfaisante. Il faut rendre le patient proactif vis à vis de sa pathologie, qu'il se l'approprie.

CHAPITRE 03:

Présentation du site de l'étude :

L'hôpital Maghnia a été baptisé par le nom du chahid CHAABANE HAMDOUNE né en 1926 à beni ouassine et décédé en mars 1958

La construction de l'hôpital de maghnia a vu le jour en 1992 situé au sud de la ville son inauguration fut le 26 MAI 1993 par le défunt CHAMANE HAMDOUNE la raison du retard de ce projet était le manque de matériels et des moyens financiers. Actuellement l'hôpital dispose de 240 lits.

Il est situé dans la wilaya de tlemcen limité géographiquement par :

- Au nord par la mer méditerranée
- Au sud par le secteur sanitaire de sebdou
- Au nord est le secteur sanitaire de ghazouet
- Au l'est par le secteur de tlemcen
- A l'ouest par maroc.

Les données sociodémographiques :

La population est d'un moyen niveau socioéconomique, plus de 54% des habitants occupent des branches d'activité différentes : le secteur de l'éducation, la santé et les forces auxiliaires ; le commerce. Le reste occupe des métiers dans différents secteurs comme forêt et pêche, l'eau et l'électricité, le transport, etc.

Première partie : Matériel et méthodes

Objectifs

L'objectif, dans cette partie du travail était d'établir une étude comparative de quelques paramètres biologiques et physiologiques chez des patients hospitalisés souffrant du diabète et essayer d'expliquer ces variations en prenant compte de l'âge, le sexe, les facteurs de risques, ... des patients.

Type et cadre d'étude

Une enquête épidémiologique descriptive et transversale d'une année qui a duré trois mois (août septembre octobre 2022), a été réalisée au niveau de service de médecine interne de l'hôpital de Magnia.

Population cible et échantillonnage :

- ***Définition de la population cible :***

La population de l'étude est constituée de l'ensemble des patients diabétique type 2 hospitalisés au niveau du Service de médecine interne.

- ***Critères d'inclusion :***

Tout patient diabétique type 2 avec une ancienneté, ou nouvellement dépisté. Ces patients sont suivis uniquement et régulièrement au niveau de notre centre de santé.

- ***Critères d'exclusion :***

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients diabétiques type 1,
- Les patients chez avec diabète corticoinduite.

- ***Méthode d'échantillonnage et taille de l'échantillon :***

Dans notre étude nous avons procédé à une méthode d'échantillonnage de type accidentel surtout sur les trois mois ; août, septembre et octobre: les patients étaient choisis, au fur et à mesure qu'ils se présentaient à la consultation selon un

RDV préfixé et les patients hospitalisés selon différents motifs.

Définition des variables (données à collecter) :

Chez tous les patients, nous allons étudier les variables suivantes :

- ✦ Sociodémographiques : Age, sexe, niveau socio-économique, la couverture médicale, niveau d'instruction et le statut marital.
- ✦ Cliniques : à l'anamnèse nous recherchons les facteurs de risque, le type du diabète, l'ancienneté; à l'examen clinique nous allons procéder à la prise du poids, de la taille et le tour de taille ainsi que le calcul de masse corporelle.
- ✦ Biologiques : le taux d'hémoglobine glyquée (HBA1C), la glycémie à jeun et les paramètres lipidiques et d'autres paramètres...
- ✦ Les mesures hygiéno-diététiques (MHD) et l'activité physiques.

Outils de collecte de données :

➤ *Le questionnaire : (voir annexe n°1)*

Le questionnaire utilisé pour la collecte des données, est destiné aux malades diabétiques, conçu à la lumière de la littérature et utilisant des phrases simples et compréhensibles évitant les termes qui risquent de poser toute ambiguïté pour les malades. Il comprend des parties, une comprend des questions qui sont utilisées pendant la phase initiale de la collecte des données. autre comprend des questions destinées aux facteurs de risque, les examens biologiques, et d'autres parties sur la prise en charge... Ce questionnaire est accompli de manière à appréhender les variables dépendantes expliquées, qui vont nous permettre de faire l'évaluation de notre démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge de nos patients diabétiques.

J'ai veillé à réaliser moi-même la collecte de ces données (le questionnaire), chez tous les patients de notre échantillon tout en utilisant le même matériel médicotechnique (tensiomètre, pèse-personne, mètre-ruban, toise...), les mêmes locaux et selon les mêmes procédures afin d'éviter les biais de collecte.

➤ ***Observation directe de la consultation diabétique :***

Il s'agit d'une observation directe de la consultation réservée uniquement aux patients diabétiques et aussi l'observation des patients hospitalisés pour différents étiologies. C'est une observation qui était au début passive (neutre) et qu'est devenu secondairement participative à 100% tout en participant aux différentes activités et démarches d'amélioration.

➤ ***Consultation des documents :***

Au cours de la collecte des données on a eu besoin de consulter le dossier du patient pour complément des données.

Méthodologie de travail

La méthodologie de travail suivie au cours cette étude a été divisée en trois étapes :

- 1^{ère} étape : collection des données était par méthode exhaustive.
- 2^{ème} étape : tri les données en tableaux, diagrammes, etc...
- 3^{ème} étape : interprétation des résultats obtenus ainsi que les discuter.

Dans le but :

- d'évaluer une grandeur statistique comme la moyenne ou la variance (estimateurs, intervalles de confiance) ;

Considérations éthiques

Tous les patients sélectionnés sont informés sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement et toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées.

Deuxième partie : Résultats et discussion

Etude descriptive de l'échantillon étudié

Durant cette étude, qui a duré 3 mois, nous avons pu recruter 113 patients, tous ces patients ont consenti à ce que leurs informations soient utilisées pour cette évaluation.

La population étudiée est de 113 patients, tous sont des diabétiques type 2. L'échantillon est constitué de plus d'homme (55%) que de femme (45%) avec un sexe ratio H/F = 1.2. Les extrêmes d'âge des patients oscillent de 48 à 90 ans avec une moyenne d'âge de 69 ans +/- 10.50, la durée d'évolution du diabète est d'une moyenne de 8.2 +/- 6.4 ans avec des extrêmes allant de 1 ans à 27 ans.

Sexe : sur l'échantillon des trois mois en nombre de 113 :

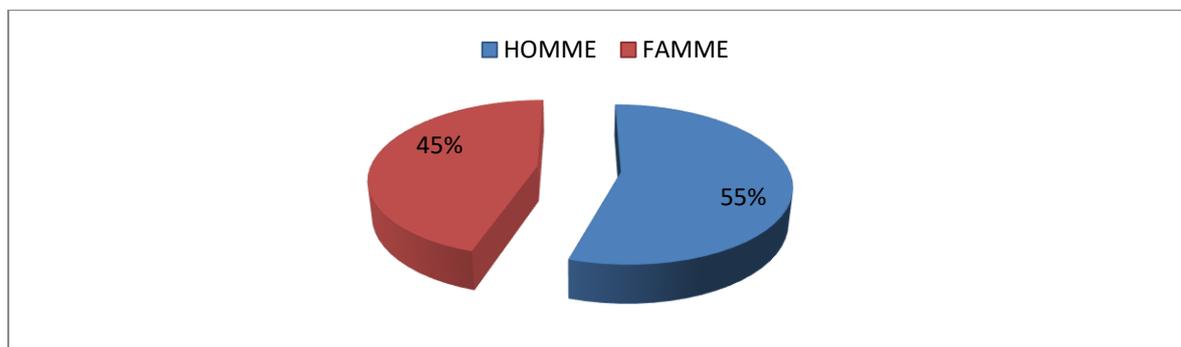


Figure N°05 : Distribution de l'échantillon étudié selon le sexe des patients

La répartition de nombres des cas diabétique hospitalisé durant une année dans le service de médecine interne pour des causes infectieuses, cardiaques, hématologiques, gastrique,....ect se traduit dans le graphe qui suit :

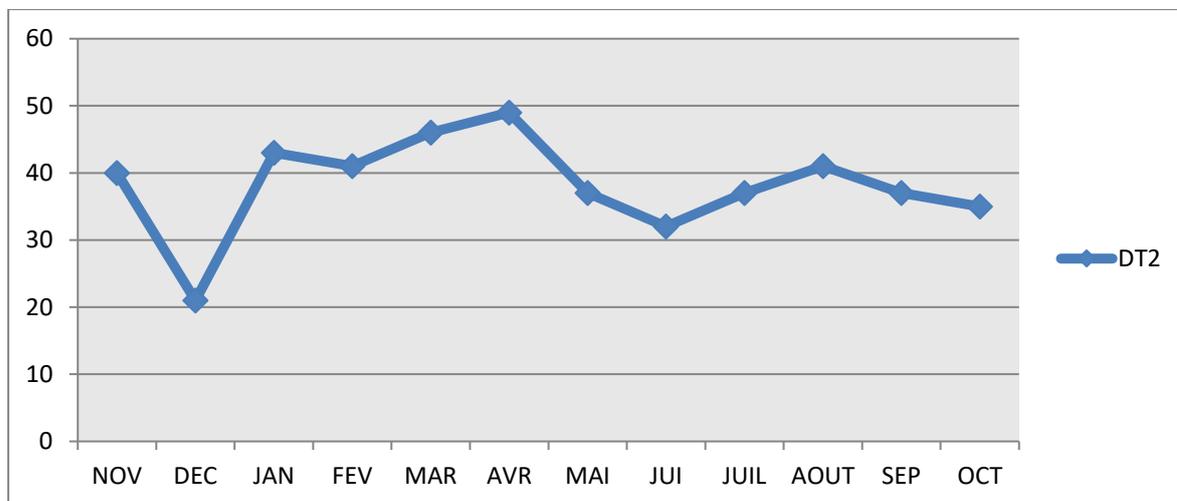


Figure n 6 : les cas diabétiques hospitalisés 2021-2022

En comparant les patients diabétiques type 1 avec les patients hypertendus et diabétiques type 1 de la même année on trouve que les résultats sont variables mais proche entre eux.

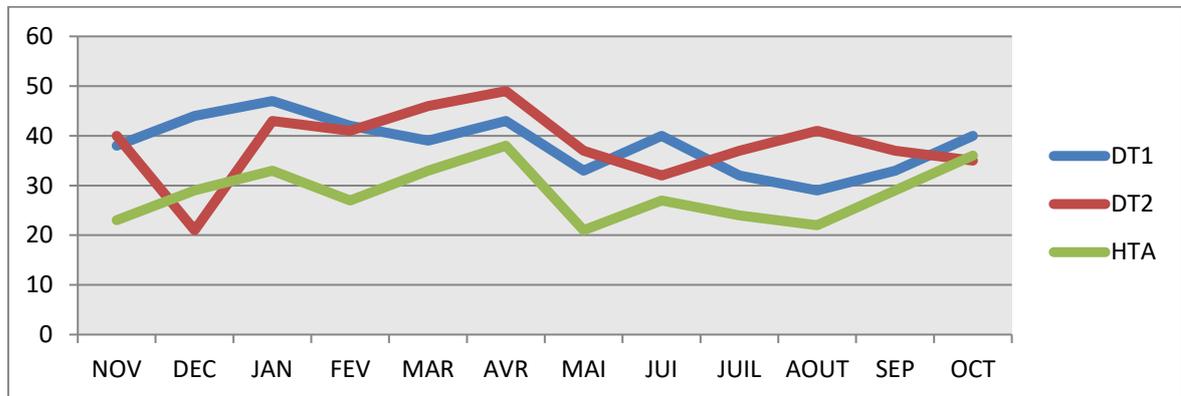
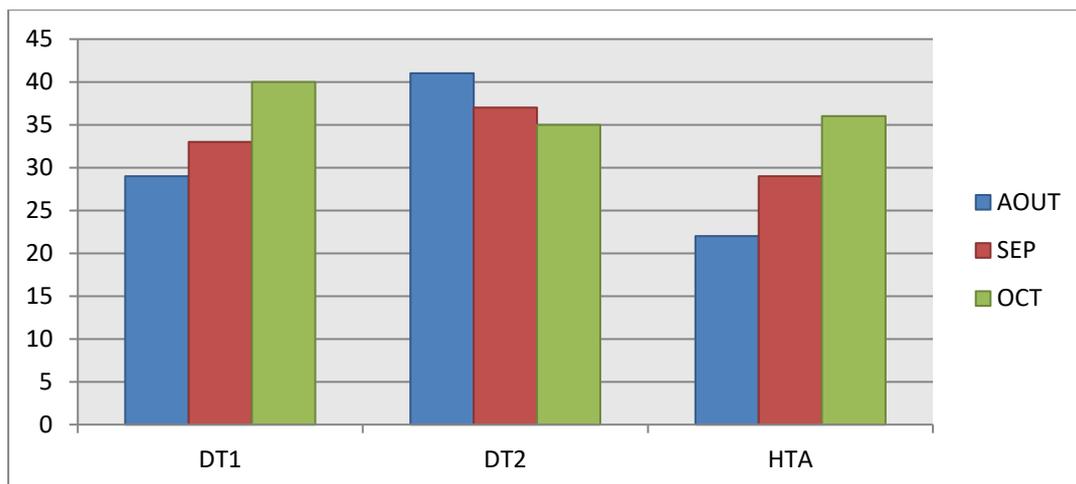
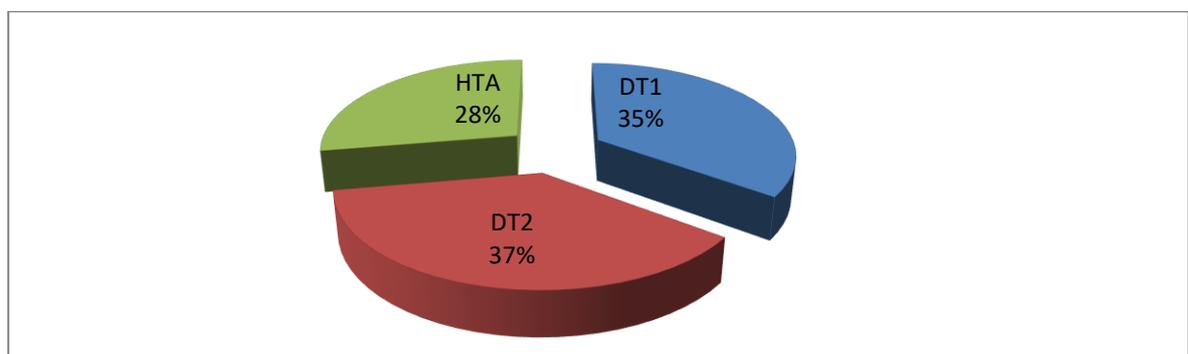


Figure n 7 : comparaison entre DTA et DT2 et HTA

Si en concentre sur les trois mois d'étude la comparaison sera en cette forme :



Et donc sur les trois mois en langue de pourcentage est :



Concernant les caractéristiques sociodémographiques, 44.5% des patients n'ont jamais été scolarisés, plus de 50% sont scolarisés avec des niveaux différents et seule 3.2% ont des diplômes universitaires.

Pour le niveau socio-économique, on trouve que 49% sont d'un niveau socio-économique moyen, 41.3% ont un niveau socio-économique bas et seulement 9.7% sont d'un bon niveau socio-économique.

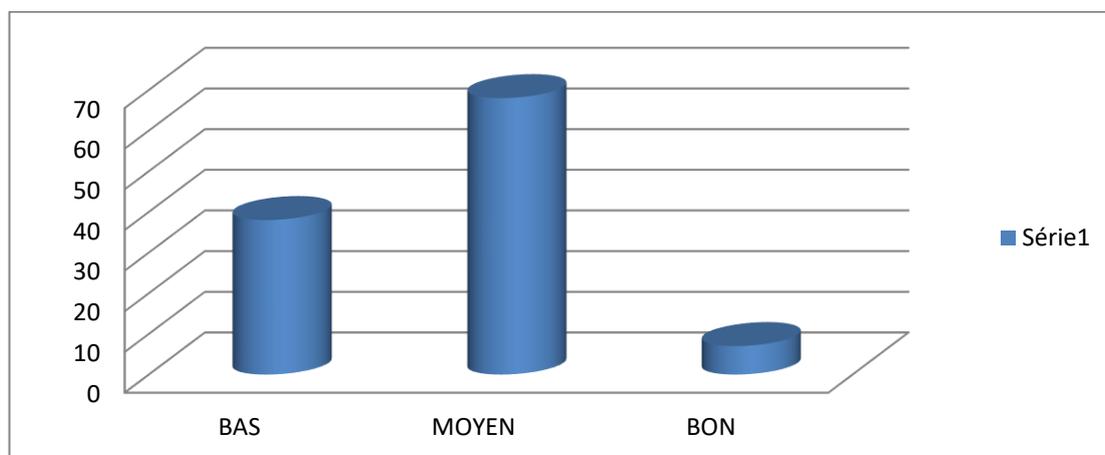


Figure n 8 : répartition selon le niveau socio-économique.

Lors de la première consultation, on constate que 77% des patients ont une hémoglobine glyquée élevée, alors que seulement 23% de ces patients ont un diabète équilibré. Concernant les valeurs de la glycémie à jeun nous retrouvons 75.5% des patients ont des valeurs glycémiques insuffisantes et seulement 24.5% ont des valeurs glycémiques suffisantes.

Concernant le contrôle lipidique, 56.8% des patients avaient un taux du cholestérol total dépassant la valeur limite.

Pour l'IMC, plus de 3 sur 4 sont en surpoids ou obèses, 58.7% des diabétiques avaient une tension systolique qui correspond à un contrôle insuffisant et 29.7% avaient une tension diastolique dépassant les valeurs limites.

Plus de trois quart de la population étudiée a au moins un FDR et seulement 22.6% n'ont aucun FDR.

Plus de un tiers des patients dans l'échantillon ont au moins une complication secondaire au diabète 38.7%, alors que 61.3% de ces patients n'ont aucune complication.

La journée mondiale de diabète : 14 novembre

Parmi les moyens utilisés pour la sensibilisation sur le diabète et comment vivre avec se dernier ; nous organisons un jour éducatif pour les patients ou le but principal est : mieux faire connaître le diabète, sa prise en charge et surtout les moyens de le prévenir.

Depuis sa création en 1991 ; vu le jour de l'initiative de la Fédération internationale du diabète (FID) et de l'organisation mondiale de la santé (OMS), elle est célébrée chaque année le 14 novembre, date d'anniversaire du médecin et scientifique canadien FREDERICK BANTIIG (1891-1941), qui avait découvert l'insuline.

Vu les chiffres alarmantes de cette maladie il est important de sensibiliser le grand public à sa charge croissante et aux stratégies que l'on doit mettre en œuvre pour prévenir et faire face à la menace qu'elle représente.

Le thème retenu pour l'édition de cette année est VIVRE AVEC LE DIABETE. On souligne les buts suivants :

- Mieux connaître ta maladie.
- Que doit faire tant que diabétique.
- Que doit éviter.
- Les bilans de routine.
- Les suivies obliger.
- Les contrôles importants.
- Comment adapter ta vie avec c'ami nommé le diabète.
- Est ce que le diabétique est un vrai malade.
- Comment faire des recettes plus healthy.

Pour ce la on prépare des conférences avec les médecins internes et le nutritionnistes et bien sur rapprocher nos paroles à la vérité par des recettes adapter par notre chère chef HALIMA.

La conclusion de la journée est : le diabète n'est pas une vraie maladie mais un ami qui nécessite un mode de vie plus adapté aux règles de la santé.

Accepter ta maladie,

Adapter ta vie,

Faire la suivie.....

vivre une vie parfaite.

Conclusion générale

Le diabète constitue un problème majeur de santé publique de par sa fréquence et sa gravité. En effet, cette épidémie silencieuse ne cesse de se propager dans le monde. Elle touche les quatre coins de la planète et aucun pays ne semble être épargné par cette affection. Selon la fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre des diabétiques dans le monde en 2014 est estimé 422 millions de personne. De plus, cette même organisation estime qu'en 2030, 552 millions de personnes à travers le monde pourraient être diabétiques.

L'Algérie figure parmi les pays qui connaissent une fréquence importante du diabète, avec un taux de 7,54% en 2012, enregistrant de ce fait un chiffre inquiétant estimé à 1 604 290 de diabétiques. De ce fait, le diabète est à l'origine d'une plus forte morbidité et mortalité au sein de la population active algérienne et est considéré parmi les principaux motifs d'hospitalisation, d'où la nécessité de tirer la sonnette d'alarme pour faire face à cette maladie et ses conséquences désastreuses. Il est ainsi urgent de sensibiliser toute la population sur les conséquences néfastes de cette affection et la manière de la prévenir.

Le diabète peut être à l'origine de graves complications, tels que les infarctus, la cécité, l'amputation..., s'il n'est pas pris en charge par des stratégies et des politiques efficaces de prévention et de contrôle. Ainsi, la prévention constitue la meilleure stratégie pour lutter contre les facteurs de risque de cette pathologie, afin d'éviter ou de retarder sa survenance chez les sujets présentant des facteurs de risque pour développer le diabète ou ayant des prédispositions génétiques.

Pour cela, l'Algérie a dressé un programme de lutte contre le diabète et ses complications, qui semble prometteur et nécessite l'adhésion de tous les acteurs afin d'arriver aux résultats voulus, à savoir améliorer la prévention primaire en évitant le maximum de nouveaux cas, et limiter le plus possible la gravité de cette affection et l'invalidité en appliquant une prévention secondaire ou encore une prévention tertiaire pour bien gérer les complications.

Préventives qui reposent essentiellement sur une bonne hygiène de vie, avec un régime alimentaire équilibré et une activité physique régulière. Tout au long de notre travail, nous avons tenté d'évaluer la qualité de la prise en charge au sein de service diabétologie, en s'intéressant aux différents outils et stratégies de la prise en charge, et cela à partir d'une observation directe à travers un stage pratique et une enquête par questionnaire auprès des diabétiques dans le service de médecine interne à l'EPH maghnia.

Au terme de ce travail de recherche, plusieurs conclusions peuvent être tirées, dont les principales sont les suivantes :

- Le diabète et ses complications constituent un véritable problème de santé publique en Algérie, du fait des changements vécus par la population algérienne durant ces dernières décennies, et nécessite en conséquence, une prise en charge rigoureuse et en urgence avant qu'il n'atteigne des proportions non maîtrisables.
- La prise en charge du diabète nécessite une approche pluridisciplinaire ; elle fait donc appel à plusieurs professionnels de la santé (médecin, diététicien, psychologue, éducateur...).
- La prise en charge du diabète en Algérie, et plus particulièrement dans maghnia, s'avère plus ou moins maîtrisé.

En définitive, nous pouvons affirmer que le diabète, de par sa prévalence actuelle en Algérie et les projections faites en ce domaine, doit constituer l'un des axes prioritaires de santé publique pour notre pays. La prévention primaire, le diagnostic précoce grâce au dépistage chez les sujets à risque et l'amélioration de la prise en charge sont indispensables. De telles perspectives suppose une meilleure coordination des efforts, et donc un partenariat efficace entre les pouvoirs publics, les autorités sanitaires, la sécurité sociale (CNAS), sans oublier le rôle de la société civile à travers les associations de patients diabétiques.

Le second objectif consiste à faire en sorte que le dépistage du diabète devienne un acte simple et banal (à la fois dans les cabinets médicaux et dans l'entourage des diabétiques), tout en ciblant les sujets à risque. Nous devrions avoir également des données plus précises sur la population à risque et les facteurs de risques cardiovasculaires associés au diabète (hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité) et quelques autres paramètres clés de l'épidémiologie du diabète.

En outre, dans la perspective d'une meilleure prévention du diabète de type 2, il faudrait envisager, d'une part, la prise en charge des cas de pré-diabète dépistés, soutenue par une information sur les règles d'hygiène de vie, et, d'autre part, une politique nutritionnelle nationale dès l'enfance afin de lutter contre le développement de l'obésité.

Le traitement contre la maladie de diabète cout très chère car elle est une longue maladie La charge financière de cette pathologie incombent totalement au patient de dépenser beaucoup d'argent. Par ailleurs, le stade auxquelles le diabète est découvert a également un impact sur le cout de traitement.

Enfin nous pouvons dire que la prévention primaire, le diagnostic précoce grâce au dépistage et l'amélioration de la prise en charge sont indispensables pour réduire de la transmission épidémiologique de cette maladie fréquente

Liste des figures et les tableaux et les annexes :

Figure n 1 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2

Figure n 2 : Description de « l'effet incrétine »

Figure n 3 : Histoire naturelle du diabète de type 2

Figure n 4 : Dépistage du diabète de type 2, arbre décisionnel

Figure n 5 : Distribution de l'échantillon étudié selon le sexe des patients

Figure n 6 : les cas diabétiques hospitalisés 2021-2022

Figure n 7 : comparaison entre DTA et DT2 et HTA

Figure n 8 : répartition selon le niveau socio-économique.



Tableau 1 : Classification des néphropathies diabétiques

Tableau 2 : Gradation du risque podologique

Tableau 3: Les insulines analogues rapides : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Tableau 4 : Les insulines rapides : délai d'action, pic d'action et durée d'action [124]

Tableau 5 : Les insulines pré mélangées : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Tableau 6 : Les insulines d'action intermédiaire : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Tableau 7 : Les insulines analogues lentes : délai d'action, pic d'action et durée d'action

Tableau 8 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Tableau 9 : Les cibles de glycémie correspondant aux cibles d'HbA1c

Annexe N01 :

QUESTIONNAIRE

Paramètres anthropométriques

Nom et prénom :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

Poids : Kg. Taille : m IMC : Kg/m²

Tour de taille : Tour de hanche :

PAS : mm Hg. PAD : mm Hg

Paramètres anthropo-sociologiques

Niveau d'instruction : Analphabète Primaire

Secondaire Universitaire

Activité professionnelle : Sans profession Avec profession retraité

Type d'Habitat : Individuel Collectif

Situation familiale Marié (e) : Célibataire : Autre :

ATCD personnel

Cardiopathie :

HTA : Oui Non

Diabète : Oui Non

Dyslipidémie : Oui Non

Consanguinité : 1er degré Oui Non

2ème degré Oui Non

Facteurs de risque

HTA : Oui Non

Diabète : Oui Non

Dyslipidémie : Oui Non

Obésité : Oui Non

Tabac : Oui Non

Alcool : Oui Non

ATCD Familiaux : Oui Non

Examen Biochimique

▪ Troponine :

Asat(TGO) :

Alat(TGP) :

▪ Glycémie,

HbA1C :

Créatinine:

Urée :

▪ Cholestérol total :

HDL :

LDL :

FNS :

Cholestérol libre :

Phospholipide :

Triglycérides :

CRP:

Fer total :

Transferrine :

Ferritine :

Glycérol :

▪ ATP :

Haptoglobine :

Ceruleoplasmimines :

LDH :

CK totale : Myoglobine :

CK MB :

TIBC :

Cuivre :

.Fructosamines :

L'exploration du stress oxydatif comme (glutathion réductase et peroxydase, catalase, superoxyde dismutase, lactate)

, Fibrinogène, viscosité plasmatique et érythrocytaire, tests osmotiques des GR).

Traitement : Oui Non

BIBLIOGRAPHIE

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, 2006 [DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442].
- WHO. Journée mondiale de la santé 2016 : Soyez plus fort que le diabète, Geneva, World Health Organization, 2016. [Disponible en ligne : <https://www.who.int/campaigns/worldhealth-day/2016/fr/>] (cité le 21/01/2021).
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium : 2019. [Disponible en ligne : <https://www.diabetesatlas.org>] (cité le 21/01/2021).
- Ginter E., Simko V. Type 2 Diabetes Mellitus, Pandemic in 21st Century. Ahmad S.I. (eds) Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 771. Springer, New York, NY, 2013 [DOI : 10.1007/978-1-4614-5441-0_6].
- ORS OI. Le diabète et les personnes diabétiques à La Réunion - chiffres clés. Observatoire Régional de Santé de l'Océan Indien, 2019 [Disponible en ligne : <https://www.lareunion.ars.sante.fr/system/files/2019-12/LediabeteetlespersonnesdiabetiquesàLaRéunion-chiffresclés.pdf>] (cité le 21/01/2021).
- Simon D. Épidémiologie du diabète. Endocrinologie-Nutrition, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson, 2016. [DOI : 10.1016/S1155-1941(16)51211-6].
- INSERM, Diabète de type 1 : Tolérance, biomarqueurs et thérapies T cellulaires, unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, Institut Cochin, Paris [Disponible en ligne : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1>] (cité le 21/01/2021).
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 1997, 20, 1183-97. [DOI : 10.2337/diacare.20.7.1183].
- Le Moniteur des pharmacies. N° 3014 / Cahier 2 / 11 janvier 2014
- German C et al. Diabète de type 2 : Prise en charge initiale, VIDAL Recos Recommandations en pratique 2014, 5ème éd. Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2013. p. 2600. [ISBN : 9782850912047].
- WHO. Rapport mondial sur le diabète, Geneva, World Health Organization, 2016 [Disponible en ligne : www.who.int/diabetes/global-report/fr/] [ISBN : 978 9242565256] (cité le 21/01/2021).
- SFE. Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications, Société Française d'Endocrinologie, 2016. [Disponible en ligne : <http://www.s fendocrino.org/article/826/poly2016-item-245-ndash-ue-8-diabete-sucré-de-types-1-et-2-de-l-enfant-et-de-l-adulte-complications>] (cité le 21/01/2021).
- Alamowitch C et al. Diabète de type 2 de l'adulte, 2014. [Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf.] (cité le 21/01/2021).
- ANSES. Avis et rapport relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS : révisions

desrepères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité, 2016. [Disponible en ligne : <https://www.anses.fr/fr/content/plus-d'activite-physique-et-moins-de-sedentarite-pour-une-meilleure-sante>] (cité le 21/01/2021).

- WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications:report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus,Geneva, World Health Organization, 1999. [Disponible en ligne : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf] (cité le 21/01/2021).

- F. Galtier. Définitions, épidémiologie, facteurs de risque. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 1684, no 18002 (décembre 2010) : S1. [DOI :10.1016/S0368-2315(10)70044-2].

- Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al.Gestational diabetes and pregnancy outcomes: a systematic review of the World HealthOrganization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy StudyGroups (IADPSG) diagnostic criteria. BMC Pregnancy Childbirth, 2012 ;12:(1)23. [DOI :10.1186/1471-2393-12-23].

- Fraser, Abigail, et Debbie A Lawlor. Long-Term Health Outcomes in Offspring Born toWomen with Diabetes in Pregnancy, Current Diabetes Reports 14, no 5, 2014, Pages489-489. [DOI : 10.1007/s11892-014-0489-x].

- HAS. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, Servicedes recommandations professionnelles, Juillet 2005 [Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf] (cité le 21/01/2021).

-ikb endocrinologie 9eme édition

-site de diabete mondiale dans l' algerie