

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**



*ANNEE 2002*

*THESE N° 332/1*

**LE ROLE DU PHARMACIEN  
DANS LA PRISE EN CHARGE DU  
PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2**

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement

le 21 octobre 2002

par

**Hanane KHADER**  
Née le 27 Février 1977 à Brive  
(Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD.....Président  
Madame Martine LARTIGUE, Maître de Conférences..... Juge  
Madame Catherine GOURDY, Docteur en pharmacie..... Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS Madame le Professeur **CHULIA** Dominique  
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

<b>BENEYTOU</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACIE GALENIQUE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
<b>GHESTEM</b> Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

## MAITRES DE CONFERENCES

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE</b> Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

**ASSISTANT**

**FAURE Monique**

**PHARMACIE GALENIQUE**

**PROFESSEUR CERTIFIE**

**MARBOUTY Jean-Michel**

**ANGLAIS**

**ATER**

**CALLISTE Claude**

**BIOPHYSIQUE**

**MARFAK Abdelghafour**

**BIOPHYSIQUE**

**POUGET Christelle**

**CHIMIE THERAPEUTIQUE**

**RIAH DEHKORDI Homayoun**

**PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE**

**TALLET Dominique**

**PHARMACOLOGIE**

A notre Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,  
Professeur des Universités de Chimie Organique et Thérapeutique,

Nous avons été très sensibles à l'accueil que vous nous avez réservé pour la préparation de ce travail de thèse, à vos conseils et à la rigueur de votre correction.

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury est pour nous l'occasion de vous exprimer notre profond respect.

A Madame Martine Lartigue  
Maître de conférences de Pharmacodynamie,

Nous adressons nos sincères remerciements pour  
avoir accepté de faire part de vos avis sur cette thèse.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre  
gratitude pour votre disponibilité et votre soutien.

A Madame Catherine GOURDY,  
Docteur en Pharmacie

Nous vous remercions sincèrement de la disponibilité dont vous avez fait preuve à notre égard ainsi que de votre soutien à l'élaboration de ce travail.

Que cette thèse soit le témoignage de notre vive reconnaissance.

A feu mon Père,

A qui je dédie cette thèse pour tout l'amour, le soutien et le réconfort qu'il a su m'apporter au cours de toutes ces années d'études.

A Maman, Leila, Latifa, Bouchra, Sofian, Najib,

A qui j'exprime toute ma gratitude pour avoir su m'encourager et me soutenir pendant mes études.

# **SOMMAIRE**

## ***INTRODUCTION***

# **PREMIERE PARTIE : DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2**

## **I. DEFINITION ET CLASSIFICATION**

- 1.1. Le diabète sucré
- 1.2. Critères de diagnostic du diabète sucré

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE**

- 2.1. Le diabète de type 1 : DT1
- 2.2. Le diabète de type 2 : DT2
- 2.3. Le diabète gestationnel
- 2.4. Les diabètes de type MODY

## **III. LES COMPLICATIONS**

- 3.A. Décompensations aiguës
  - 3.A.1. Le coma acido-cétosique
  - 3.A.2. Le coma hyperosmolaire
  - 3.A.3. L'acidose lactique
  - 3.A.4. L'hypoglycémie
- 3.B. Les complications chroniques
  - 3.B.1. La microangiopathie
  - 3.B.2. La macroangiopathie
  - 3.B.3. Le pied diabétique

## **IV. CONCLUSION**

## **DEUXIEME PARTIE : LES THERAPEUTIQUES**

### **I. LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES**

### **II. LES TRAITEMENTS ORAUX DU DIABETE**

2.A. Les médicaments à action pancréatique ou insulinosécréteurs

2.A.1. Les sulfamides hypoglycémiants

2.A.2. Les glinides

2.B. Les médicaments potentialisant l'effet de l'insuline

2.B.1. Les biguanides

2.B.2. Les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases : IAG

2.B.3. Les thiazolidinediones ou glitazones

2.B.4. Le benfluorex MEDIATOR® : traitement adjuvant

2.C. Les nouvelles perspectives thérapeutiques

2.C.1. Les inhibiteurs des tyrosines phosphatases

2.C.2. Le glucagon-like-peptide-1 : GLP-1

2.C.3. Autres alternatives

### **III. L'INSULINE**

3.A. Généralités

3.A.1. Structure

3.A.2. L'insuline du sujet non-diabétique

3.A.3. L'insulinorequérance

3.B. Les différentes variétés d'insuline

3.B.1. Les insulines « rapides »

3.B.2. Les insulines « retard »

3.B.3. Les précautions particulières de conservation

3.B.4. Les dispositifs d'injection

3.B.5. L'injection

3.B.6. Les schémas thérapeutiques

3.B.7. Les effets secondaires

#### **IV. STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

- 4.1. La première étape
- 4.2. La deuxième étape
- 4.3. La troisième étape
- 4.4. La quatrième étape

### **TROISIEME PARTIE : LE CONSEIL DU PHARMACIEN**

#### **I. LE DEPISTAGE : ELEMENT PRIMORDIAL**

- 1.1. Les sujets dits à risques
- 1.2. Le diagnostic

#### **II. LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES**

- 2.1. La diététique
- 2.2. L'arrêt du tabac
- 2.3. La pratique d'une activité physique

#### **III. L'OPTIMISATION DE L'AUTOSURVEILLANCE**

- 3.A. Le matériel
  - 3.A.1. Les bandelettes urinaires
  - 3.A.2. Les appareils autopiéteurs
  - 3.A.3. Les lecteurs de glycémie
- 3.B. Le rythme de surveillance
  - 3.B.1. Chez le diabétique de type 2 non insulino-requérant
  - 3.B.2. Chez le diabétique de type 2 insulino-requérant
  - 3.B.3. Pour tous les diabétiques

#### **IV. L'HYPOGLYCEMIE**

- 4.1. Les mécanismes de l'hypoglycémie
- 4.2. Conduite à tenir en cas d'hypoglycémie
- 4.3. La prévention de l'hypoglycémie

## **V. LE DIABETE GESTATIONNEL**

- 5.1. Comment le dépister ?
- 5.2. Comment le traiter ?
- 5.3. L'après grossesse

## **VI. LE PIED DIABETIQUE**

- 6.1. Le dépistage
- 6.2. Les semelles
- 6.3. Prise en charge d'une plaie

## **VII. L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT**

- 7.1. Un plan de prise
- 7.2. Un interrogatoire discret

## **VIII. L'AUTOMEDICATION**

## **IX. LE SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE A L'EXCLUSION DES COMPLICATIONS**

- 9.1. Surveiller l'hémoglobine glyquée : HbA1c
- 9.2. Une autosurveillance de la glycémie
- 9.3. Viser une pression artérielle  $\leq 140/80$  mm Hg
- 9.4. Le taux de LDL-cholestérol
- 9.5. Le bilan annuel

## **X. CAS PARTICULIERS DE DIABETE**

- 10.1. Le diabète de la femme
- 10.2. Le diabète du sujet âgé
- 10.3. Le diabète au cours d'une maladie ou d'une chirurgie

## **XI. DIABETE ET ASSOCIATIONS**

## ***CONCLUSION***

# ***INTRODUCTION***

Du grec diabêtês : qui traverse, le diabète est un véritable fléau dont la fréquence est en constante progression. Le diabète de type 2, auquel nous allons nous intéresser représente plus de 80% de l'ensemble des personnes diabétiques ; sa prévalence croît fortement : en Europe, elle est de 2 à 5% ; aux Etats-Unis, elle atteint les 7%. De plus, un diabétique de type 2 sur deux s'ignore : ce qui renforce l'importance du dépistage que nous aborderons plus amplement par la suite.

Le développement du diabète de type 2 est fortement lié à l'occidentalisation du mode de vie (sédentarité, facteurs alimentaires...). La rapidité de progression ces dernières années : 30% en 10 ans, parallèle à celle de l'obésité fait parler d'*épidémie*. Ce phénomène est préoccupant, notamment chez les enfants chez qui le diabète de type 2 représente à l'heure actuelle 40% des causes de diabète et doit susciter des campagnes de prévention.

Ainsi depuis trente ans, les études et expériences conduites dans le domaine de *l'éducation thérapeutique* du patient diabétique ont confirmé les effets d'une éducation des patients en terme d'amélioration de leur équilibre métabolique, de leur qualité de vie, de prévention des complications et de réduction des coûts.

**PREMIERE PARTIE**

**DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE  
DU DIABETE DE TYPE 2**

# I. Définition et classification

## 1. Le diabète sucré

L'Organisation Mondiale de la Santé définit le diabète sucré par la « *présence d'une hyperglycémie chronique de degré variable, due à une insuffisance de la sécrétion et de l'action de l'insuline, et pouvant entraîner à long terme des complications atteignant les petits et gros vaisseaux* ».

Les dernières recommandations sont les suivantes :

- une glycémie à jeun supérieure ou égale à **1,26 g/l** (6,93 mmol/l) ou une glycémie à deux heures lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, HGPO, supérieure ou égale à 2 g/l définissent le diabète.

- pour porter le diagnostic de diabète, les tests doivent être répétés à deux reprises à six mois d'intervalle.

Le test de référence est la glycémie à jeun , dans les cas douteux, on peut réaliser une HGPO. Pour être valable, la glycémie doit être dosée sur plasma veineux par la méthode à la glucose oxydase . Les valeurs de glycémie à jeun et à deux heures ne sont pas arbitraires mais ont été définies comme seuil de risque égal de microangiopathie et de macroangiopathie.

Deux grands types de diabètes s'opposent :

- le **diabète de type 1** ou DT1 (anciennement insulino-dépendant ou DID),
- et le **diabète de type 2** ou DT2 (anciennement non insulino-dépendant ou DNID ou diabète gras).

Ils ont en commun le syndrome primitif : l'hyperglycémie et les complications mais diffèrent sur la physiopathologie et la clinique, ce qui permet d'établir une classification étiologique.

## 2. Critères de diagnostic du diabète sucré

Concentration en glucose	g/L	mmol/L
<b>Diabète</b>		
▪ A jeun	$\geq 1.26$	7.0
ou		
▪ 2 h après charge en glucose ou les deux	$\geq 2.00$	11.1
<b>Intolérance au glucose (I.T.G)</b>		
▪ A jeun	$< 1.26$	7.0
et		
▪ 2 h après charge en glucose	$\geq 1.40$	7.8
<b>Hyperglycémie modérée à jeun (H.M.J)</b>		
▪ A jeun	$\geq 1.10$	6.1
et	$< 1.26$	7.0
▪ 2 h après charge en glucose	$< 1.40$	7.8

Le diagnostic de diabète peut être établi selon trois critères différents. En l'absence d'une hyperglycémie évidente il doit être confirmé par une deuxième mesure :

- symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma) et une glycémie quel que soit l'heure  $\geq 2.00$  g/l,
- glycémie à jeun  $\geq 1.26$  g/l,
- glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale  $\geq 2.00$  g/l.

La nouvelle classification fondée sur l'étiologie ne préjuge pas des niveaux glycémiques ni des moyens thérapeutiques à utiliser.

Au cours du diabète, trois stades par rapport au besoin d'insuline, sont distingués dans l'évolution :

- stade ne nécessitant pas d'insuline

- stade nécessitant de l'insuline
- stade avec insuline nécessaire pour la survie.

Ainsi, ces différents stades évolutifs confirment bien l'intérêt de cette nouvelle classification, étiologique.

Par ailleurs, le changement des critères de diagnostic (de 1.40 g/l à 1.26 g/l ) devrait s'accompagner d'une augmentation du nombre de diabétiques d'environ 20 %.

### *Principales caractéristiques des diabètes*

Type de diabète	Type I	Type II
Fréquence	15 %	85 %
Age de début	< 20 ans	> 40 ans
Facteur héréditaire	faible	fort
Gravité immédiate	Evolution vers l'acidocétose	Non
Obésité	Non	Oui
Signes auto-immuns	Oui	Non
Type HLA	B8, B15, B18, DR3, DR4	Aucun particulier
Insulinosécrétion	Nulle	Carence relative
Insulinorésistance	Non	Oui
Complications	Oui	Oui

## **II. Physiopathologie :**

Nous allons brièvement rappeler le mécanisme physiopathologique du DT1 pour nous intéresser plus précisément au DT2 qui lui évolue sous un mode épidémique alors que la seule prévention suffirait à en ralentir la progression et les complications.

### **1. Le diabète de type 1 : DT1**

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant ou diabète maigre est lié à la **destruction des cellules bêta du pancréas** qui conduit en quelques années à une insulino-pénurie absolue. Cette destruction auto-immune survient chez des sujets génétiquement prédisposés (cf tableau). Cette carence insulinaire est responsable d'une augmentation inéluctable de la glycémie et d'une évolution fatale en l'absence de traitement.

D'autres facteurs déclenchants ont été rapportés :

- les virus : grippe, coxsackie B4, oreillons, rubéole, varicelle, hépatite, etc...
- des facteurs alimentaires : tels que la prise de lait de vache à la naissance (Finlande).

**Toute agression** qu'elle soit physique (accident, chirurgie, maladie) ou psychique peut déclencher un DT1.

La physiopathologie du DT1 est dominée par la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Le diabète apparaît cliniquement lorsque 80 % d'entre elles ont été détruites, la sécrétion d'insuline devient alors insuffisante pour maintenir une glycémie normale.

**Le mécanisme de la destruction** insulaire met en jeu l'infiltration des îlots de Langerhans par des lymphocytes cytotoxiques principalement des lymphocytes T : on parle d'insulite.

De nombreux auto-anticorps témoignent de la **nature auto-immune du DT1** :

- les anticorps anti-cellules d'îlots (ICA pour *Islet Cell Antibody*) sont détectés chez 60 à 80 % des sujets ayant un DID récent. Leur détection diminue avec l'ancienneté de la maladie. Ils sont un critère de pronostic

majeur chez des sujets non diabétiques et parents d'un patient diabétique de type I : le risque de survenue d'un diabète de type I est proportionnel au taux des ICA (25 % à 5 ans pour des ICA >10 UI et 60 % à 5 ans pour des ICA > 80 UI).

- les anticorps anti-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase : enzyme présente dans les cellules bêta) sont positifs chez 70 à 90 % des patients ayant un DT1 récent.
- les auto-anticorps anti-insuline (présents avant tout traitement par insuline) sont souvent retrouvés chez l'enfant et sont prédictifs d'une décompensation diabétique.

Ainsi, le DT1 apparaît **rapidement** voire brutalement dans 80 % des cas. Il s'agit en général d'un adulte jeune âgé de **20 à 40 ans**. L'interrogatoire permet souvent de retrouver une prédisposition génétique et/ou un facteur déclenchant : stress physique (infection, chirurgie, traumatisme, etc...) ou psychique (examen, décès, etc...)

Dans moins de 5 % des cas, le DT1 est découvert à l'occasion d'un examen systématique, ce qui suggère qu'il existe des DT1 plus progressifs, de type lent : on parle de **LADA** (Latent Auto-immun Diabete of Adult). Le LADA est défini par une positivité des anticorps anti-GAD chez des patients de plus de 35 ans lors de la survenue du diabète de type II.

Les symptômes sont stéréotypés et le diagnostic ne fait pas de doute lorsque le syndrome cardinal associant *polyurie, polydipsie, polyphagie et amaigrissement* est retrouvé.

Il faut noter que le syndrome est parfois incomplet, surtout par absence de polyphagie. Cependant, celle-ci a un intérêt majeur lorsqu'elle contraste avec l'amaigrissement qui est lui constant. A ces éléments s'associe une asthénie en rapport avec l'amaigrissement.

Le diagnostic repose sur deux éléments : la glycémie et la glycosurie que nous nous attacherons à développer dans un paragraphe consacré au dépistage.

Les complications du DT1 étant identiques à celles du DT2 seront traitées lorsque nous aborderons le DT2.

## 2. Le diabète de type 2 : DT2

### a. EPIDEMIOLOGIE :

L'épidémiologie du DT2 est encore aujourd'hui difficile à préciser du fait de la fréquence de cas asymptomatiques, de la variabilité des méthodes de dépistage et des valeurs de référence.

En France, deux grandes études menées par la Caisse nationale d'Assurance Maladie et ECODIA en 1999, ont recensé :

- 167 800 diabétiques de type I,
- 1 620 000 diabétiques de type II traités par des médicaments,
- 170 100 diabétiques traités exclusivement par un régime.

Les diabétiques diagnostiqués représentent donc 3.35 % de la population française, le nombre de diabétiques de type 2 méconnus étant estimé pour sa part à 400 000.

En 2000, on dénombrait 146 millions de diabétiques de type II dans le monde. Des études épidémiologiques ont été menées de façon à déterminer le nombre de diabétiques de type II en 2025. Ces études ont conclu à une progression mondiale épidémique du DT2 avec plus de **300 millions** de diabétiques de type II en **2025**.

Contrairement au diabète de type I qui commence généralement pendant l'enfance ou chez le jeune adulte et qui requiert l'injection d'insuline, le DT2 apparaît après 40 ans bien que , aujourd'hui, on identifie de plus en plus la maladie chez les jeunes adolescents obèses.

La pathologie se développe fortement dans les pays industrialisés. En effet, l'occidentalisation du mode de vie qui en résulte s'accompagne :

- d'une alimentation riche en graisse et plus pauvre en fibres,
- d'une réduction de l'activité physique,
- d'une augmentation de l'obésité.

En fait, l'obésité reste la première responsable la prévalence élevée du DT2.

D'évolution sournoise, c'est souvent une complication ou la prise en compte des antécédents familiaux (sa composante génétique est plus forte que le DT1) qui révèle le diabète.

Ce « diabète de l'âge mûr » peut être découvert tardivement au moment de la survenue brutale des complications micro-vasculaires ou macro-vasculaires que nous aborderons plus loin.

Ainsi, il est très important de tenir compte des facteurs de risques associés au DT2 :

- l'environnement : surpoids, obésité androïde (graisse répartie au niveau supérieur et central), manque d'activité physique,
- le risque vasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémies, consommation de tabac,
- l'âge

Tous ces facteurs de risque devront être pris en charge de façon à diminuer le plus possible la survenue de complications et à obtenir le meilleur équilibre glycémique.

Le diabète de type II est difficile à définir du fait de son caractère hétérogène d'un point de vue génétique et physiopathologique. L'insulinorésistance systématique est la conséquence de deux anomalies interdépendantes :

- une insulinosécrétion défectueuse associée à
- une insulinorésistance génétique ou acquise : la sensibilité des tissus cibles (muscle, foie, tissu adipeux) est diminuée.

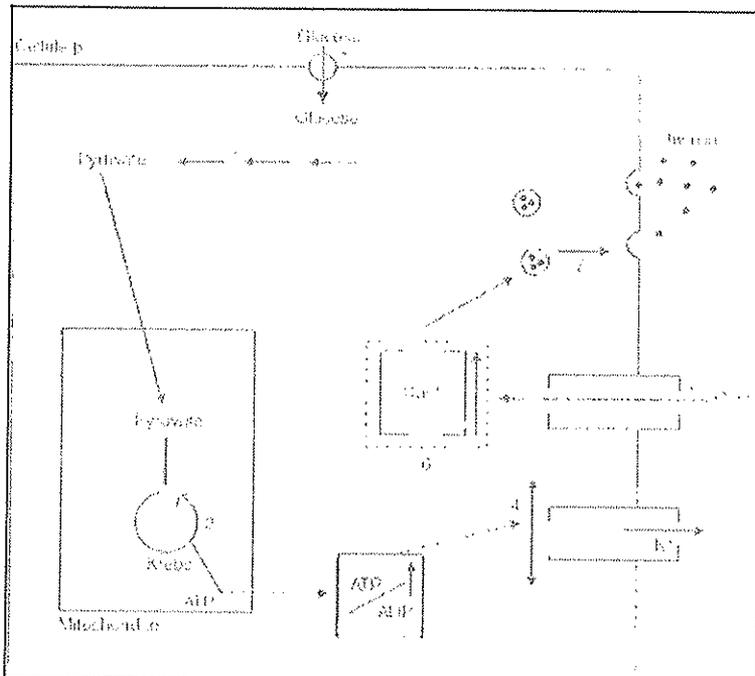
Du fait de sa prévalence très élevée, le DT2 est devenue une priorité de santé publique en France. En effet, il est la première cause de cécité et d'insuffisance rénale terminale.

## **b. DYSFONCTION INSULAIRE DES CELLULES BÊTA**

### **▪ PHYSIOPATHOLOGIE**

La cause de l'anomalie pancréatique n'est pas connue.

### **Régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose.**



Le glucose est transporté à l'intérieur de la cellule bêta par un transporteur spécifique :GLUT2. pour stimuler la sécrétion d'insuline, le glucose doit d'abord être métabolisé par les cellules bêta, d'abord dans la voie de la glycolyse qui conduit à la formation pyruvate puis dans la mitochondrie (cycle de Krebs)ce qui conduit à la production d'ATP avec pour conséquence une augmentation du rapport intracytoplasmique ATP/ADP. L'augmentation de ce rapport est à l'origine du mécanisme déclencheur de la sécrétion insulinique par l'intermédiaire de la fermeture des canaux K<sup>+</sup>ATP-dépendants

Dans le diabète de type II, quatre types d'anomalies de l'insulinosécrétion ont été observés concernant la pulsatilité, la cinétique, les aspects qualitatifs et enfin quantitatifs de l'insulinosécrétion.

### **1. Anomalies de la pulsatilité de l'insulinosécrétion**

Chez les non-diabétiques, en l'absence de stimulus glucosé, l'insulinosécrétion est caractérisée par de courtes oscillations d'une périodicité de 10 à 14 minutes, auxquelles se superposent des oscillations de plus grande amplitude et périodicité.

Chez les diabétiques de type II, les pics rapides sont absents et les oscillations de grande amplitude sont diminuées.

Ces altérations se traduisent par une diminution de l'action de l'insuline et par une moindre suppression de la production glucidique hépatique.

### **1. Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion**

Dès les premiers stades du DT2 c'est-à-dire à la phase d'intolérance au glucose, on note une réduction voire une absence du pic précoce de l'insulinosécrétion (3 à 5 min) en réponse à une administration de glucose par voie intra-veineuse. Cette anomalie a également été observée chez des parents au premier degré de diabétiques de type II, eux-mêmes non-diabétiques. Ainsi, la sécrétion précoce d'insuline joue un rôle fondamental dans le maintien d'une homéostasie normale du glucose.

### 3. Anomalies quantitatives de l'insulinosécrétion :

Lors du dosage radio-immunologique de l'insuline, des peptides de la « famille insuline » interfèrent : il s'agit de la **pro-insuline** et de la *pro-insuline clivée en 32-33*.

Cette méthode surestimait donc largement les concentrations d'insuline plasmatique dans le diabète de type II . Il a ainsi été démontré par dosage radio-immunométrique que les diabétiques de type II sont en réalité en insulino-pénie à l'état basal et après charge en glucose.

### 4. Anomalies qualitatives des peptides circulants liés à l'insuline :

Grâce au dosage radio-immunométrique, il a été observé un taux deux à trois fois plus important en pro-insuline intacte et pro-insuline clivée en 32-33 chez les diabétiques de type II par rapport à des témoins non-diabétiques.

Ces molécules sont beaucoup moins actives biologiquement que l'insuline. Ainsi, il existe une hyperpro-insulinémie du diabète de type II qui doit être considérée comme un marqueur de la souffrance ou de la dysfonction de la cellule bêta sous l'influence de l'insulinorésistance et de l'hyperglycémie.

Pathologie hétérogène, la composante génétique dans le diabète de type II joue un rôle de plus en plus prépondérant.

#### ▪ CARACTERE GENETIQUE:

##### 1. Le rôle du glucose

La **glucokinase** est une enzyme clé du métabolisme intracellulaire du glucose des cellules insulinosécrétrices et des hépatocytes.

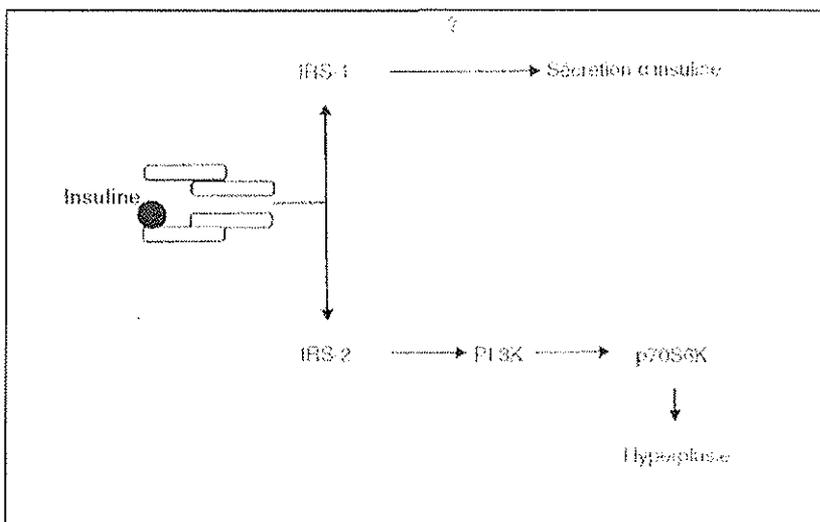
La phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la glucokinase est l'étape limitante du métabolisme du glucose dans la cellule bêta et cette enzyme a donc été qualifiée de **senseur du glucose**. En effet, l'inactivation de la glucokinase chez la souris, que ce soit au niveau de la cellule bêta ou de l'organisme, entraîne un diabète insulino-pénique sévère et précoce. La simple ré-expression par transgénèse de la glucokinase spécifiquement

dans la cellule bêta corrige ce phénotype chez la moitié des animaux, les autres n'étant que modérément hyperglycémiques.

Ainsi l'isoforme de la cellule bêta semble jouer un rôle important dans le maintien de la glycémie. Ceci suggère la **possibilité d'une communication entre le foie et la cellule bêta** dans la régulation de l'insulinosécrétion.

## 2. Les IRS :

### Le double rôle de l'insuline sur la cellule bêta.



L'insuline sécrétée va agir sur les cellules bêta et stimuler sa propre sécrétion.

La réponse cellulaire à l'insuline est sous la dépendance de phosphorylation sur des résidus tyrosine de nombreuses protéines dont les molécules IRS : Insulin Receptor Substrate, qui assurent le lien entre le récepteur à l'insuline et les molécules effectrices. Le rôle respectif de ces différentes IRS a été décrypté grâce à des modèles animaux d'inactivation de certains gènes, ainsi :

- ▶ chez la souris dont le gène IRS2 est invalidé, le nombre de cellules bêta est diminuée de 83 % mais la réponse insulinique des îlots au glucose est conservée voire augmentée;
- ▶ en revanche, chez la souris dont le gène IRS1 est invalidé, la masse des cellules bêta est augmentée mais la réponse insulinique des îlots ou des cellules individuelles est altérée.

Ainsi, un dysfonctionnement précoce de la cellule bêta est impliqué dans la physiopathologie du DT2. L'anomalie de la cellule bêta est liée à une incapacité de cette cellule à s'adapter à l'insulinorésistance grâce à un processus de métaplasie.

### c. L'INSULINORESISTANCE

Au cours du DT2, l'insulinorésistance est une caractéristique importante de la maladie et précède le développement de l'hyperglycémie de **plusieurs années**. Elle se caractérise par une réduction de l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose surtout au niveau des tissus insulinosensibles que sont le muscle squelettique et le foie.

Quel est le rôle de ces tissus insulinosensibles dans la genèse du DT2 ?

#### 1. Au niveau du muscle squelettique :

**L'insulinorésistance musculaire** est l'une des anomalies les plus précoces dans le développement du DT2. Elle est responsable d'une diminution du stockage du glucose sous forme de glycogène. En effet, le muscle, qui habituellement consomme 75 % de glucose voit cette quantité baisser à 40 %. La synthèse en glycogène musculaire est nettement diminuée.

Le transport du glucose dans le muscle squelettique est une diffusion facilitée dont la vitesse est augmentée par l'insuline. L'effet de l'insuline sur le transport de glucose s'explique non seulement par l'augmentation de l'activité intrinsèque de transporteurs de glucose à la surface cellulaire mais aussi par une augmentation de leur nombre à la surface des cellules.

En l'absence d'insuline, les transporteurs de glucose se trouvent sur les membranes des microsomes. Sous l'action de l'insuline, ils migrent du milieu intracellulaire vers les membranes cellulaires : c'est la **translocation** insulino-dépendante, principal mode d'action pour l'insuline d'augmenter le transport de glucose circulant. Le transporteur situé au niveau du muscle est le GLUT4.

L'expérience d'inactivation du transporteur GLUT4 musculaire chez des souris transgéniques entraîne une intolérance au glucose en raison d'une diminution majeure du transport du glucose. Cette expérience confirme l'importance du transport de glucose musculaire dans l'homéostasie glucidique.

## 2. Au niveau du foie

A distance des repas, la nuit ou en cas de jeûne prolongé, se développe un état d'hyperglycémie secondaire à l'augmentation de la production hépatique de glucose par néoglucogénèse. L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à une inhibition de la production hépatique de glucose.

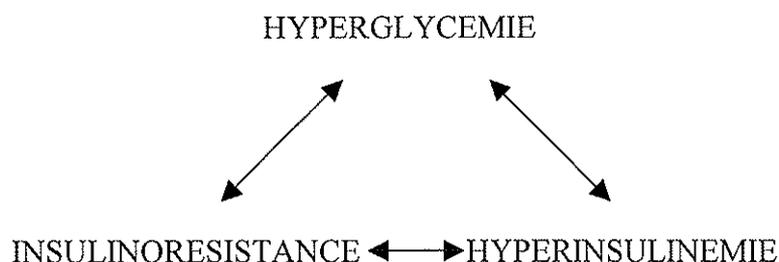
Ainsi, le foie joue un rôle important dans le maintien des glycémies post-prandiales et à jeun.

### d. GLUCOTOXICITE ET LIPOTOXICITE :

L'exposition chronique du pancréas à des concentrations élevées de glucose aboutit à un dysfonctionnement de la cellule bêta qui devient progressivement insensible au glucose : il y a diminution de synthèse et de sécrétion d'insuline : c'est la **glucotoxicité**.

De la même façon, l'insulinorésistance entraîne **une augmentation des acides gras libres** circulant par le biais d'une augmentation de la lipolyse. Le tissu musculaire, ainsi exposé à des taux élevés d'acides gras libres circulant les utilise préférentiellement au glucose. Cette baisse de captage de glucose contribue également à aggraver l'insulinorésistance : c'est la **lipotoxicité**.

Dans l'évolution de la maladie, la glucotoxicité et la lipotoxicité vont précipiter la perte de cellules bêta fonctionnelles et accélérer l'insulinorequérance. Par ailleurs, le cercle vicieux du DT2 est entretenu par :



### 3. Le diabète gestationnel : DG

Il s'oppose au diabète préconceptionnel et survient pendant la grossesse. En effet, la grossesse est une situation diabétogène. Au cours de cette période, il existe un état physiologique d'insulinorésistance et d'hyperinsulinémie médiée par la production d'hormones placentaires de contre-régulation insulinique comme l'hormone de croissance, l'hormone corticotrope, l'hormone lactogène placentaire, la prolactine, les estrogènes, la progestérone.

Chez la femme non diabétique, se produit une adaptation homéostatique permanente permettant à la mère de délivrer de façon constante nutriments et énergie au fœtus en croissance. Cette adaptation métabolique s'accompagne normalement de grandes fluctuations des concentrations de glucose et d'insuline chez la mère, avec la mise en place d'un flux de glucose préférentiel qui s'établit pour le fœtus à certains moments du nyctémère, comme durant le jeûne nocturne.

Chez certaines femmes, la fonction pancréatique se trouve dépassée et donc insuffisante au cours de la période gravidique, conduisant à une situation de mauvaise adaptation glycémique : on parle de *diabète gestationnel*. Au niveau physiopathologique, le diabète gestationnel peut se résumer à une **hyperglycémie maternelle** qui conduit à un fœtus suralimenté et accroît l'insulinorésistance maternelle et fœtale.

On retrouve le fameux cercle vicieux : hyperglycémie, hyperinsulinémie, insulinorésistance.

La prévalence du DG varie à travers le monde, elle est classiquement plus élevée chez les sujets de peau noire et ceux d'origine américaine, hispanique et asiatique.

Les critères de diagnostic du DG ne sont pas homogènes au niveau international et seront abordés dans le chapitre consacré au dépistage.

Les mesures thérapeutiques reposent sur la *diététique*, la *surveillance glycémique* et l'*insulinothérapie*.

Les modalités doivent être rapidement mises en place chez la femme enceinte car l'efficacité est meilleure lorsque le traitement est précoce.

La prise en charge obstétricale, quant à elle, ne présente rien de particulier dans la mesure où les objectifs glycémiques sont atteints. En revanche, si ce n'est pas le cas, la

surveillance obstétricale sera plus rapprochée, comparable à celle d'une grossesse compliquée.

L'évolution à distance chez la mère est le risque de développer un diabète de type 2. Ainsi, il est indispensable de maintenir la surveillance métabolique à long terme chez ces patientes qui présentent un risque plus important de développer un diabète de type 2.

L'obésité et le développement d'un diabète de type 2 (facteurs génétiques) sont les risques accrus pour les enfants nés de grossesses diabétiques. Un autre facteur de risque est aussi rapporté chez les adolescents issus de grossesses diabétiques, celui de développer plus fréquemment une hypertension artérielle.

Le diabète gestationnel expose donc à des conséquences métaboliques chez la mère ayant un retentissement certain chez l'enfant.

#### **4. Les diabètes de type MODY**

Ils sont caractérisés par :

- leur début **précoce** avec un âge, lors du diagnostic, inférieur à 25 ans,
- leur caractère classiquement non insulino-dépendant au moins pendant les deux premières années de la maladie,
- une transmission de type **autosomique dominant**,
- une anomalie primaire de l'insulinosécrétion.

Ce sont des diabètes monogéniques, actuellement des mutations de cinq gènes différents ont été identifiées. Il s'agit du gène codant la glucokinase(GCK) et de quatre gènes codant des facteurs de transcriptions nucléaires :

- hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ),
- hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ (HNF-4 $\alpha$ ),
- hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  (HNF-1 $\beta$ ),
- insulin promoter factor1(IPF1).

Le MODY de type 1 est le plus rare mais aussi le plus grave : le patient présente une **insulinopénie franche** et la présence de **complications sévères de microangiopathie**.

### **III. Les complications**

Qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou du diabète de type 2, les complications sont les mêmes. En effet, l'hyperglycémie est susceptible de provoquer des complications à moyen et à long terme.

Les décompensations aiguës du diabète représentent un risque vital à court terme, leur traitement est spécifique et doit débiter en urgence. En revanche, les complications à long terme que sont la microangiopathie et la macroangiopathie apparaissent après une dizaine d'années d'évolution du diabète. Plus redoutables que les complications aiguës, elles comportent des risques sur les plans fonctionnel et vital : cécité, amputation, insuffisance coronarienne...

Une fois installées, elles sont le plus souvent irréversibles et seul un **équilibre glycémique parfait** peut ralentir leur évolution.

C'est à ce titre donc que nous nous attarderons sur les mécanismes d'installation de ces complications de façon à les prévenir par une meilleure prise en charge comportementale (exercice physique, équilibre alimentaire, surveillance glycémique) à défaut de les traiter.

#### **A. Décompensations aiguës**

Chaque coma survient sur un terrain de prédilection et possède un traitement spécifique.

##### **1. Le coma acido-cétosique**

L'**acidocétose** complique le plus souvent le diabète de type 1 (85 %) et parfois des diabètes de type 2 (15 %) dans des situations de stress particulières. Pouvait révéler un diabète de type 1, elle est la conséquence d'une carence en insuline.

L'insuline est la seule hormone antilipolytique, sa carence provoque une augmentation des acides gras libres puis d'acétyl-coenzyme A. Cet acétyl-coenzyme A produit en excès sature le cycle de Krebs et il est alors dévié vers la voie de **synthèse des corps cétoniques**. Une cétonémie puis une cétonurie apparaissent alors.

L'acétone formée est alors éliminée par les voies respiratoires responsable de l'odeur caractéristique de l'haleine des patients.

Les acides cétoniques sont des acides forts dont l'accumulation entraîne une acidose métabolique. L'élimination de ces acides sous forme de sels de sodium et de potassium

accroît la perte de ces deux électrolytes. Ainsi, les pertes hydro-électrolytiques aboutissent à une déshydratation pouvant entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les facteurs pouvant déclencher une acidocétose sont :

- une erreur de traitement : arrêt de l'insuline, sous-dosage en cas d'augmentation des besoins, une mauvaise répartition de l'insuline ;
- l'infection : bactérienne, virale ou mycosique;
- une pathologie générale sous-jacente : inflammatoire, cancéreuse...;
- un stress psychique ou physique;
- une grossesse.

La décompensation acido-cétosique évolue dans 90 à 98 % des cas vers la guérison et le traitement rapide permet d'éviter la plupart des complications. La prévention de cette décompensation repose sur un **bon autocontrôle** du diabète par le patient. En cas de situation de **stress**, d'**épisode infectieux**, le diabétique doit poursuivre son insulinothérapie et **intensifier la surveillance** des glycémies. Il ne faut jamais arrêter l'insuline chez un diabétique de type 1. La surveillance des glycémies capillaires doit être pluriquotidienne et le patient doit savoir adapter la posologie de l'insuline en fonction des résultats : c'est pourquoi nous avons centré notre rapport sur les moyens de prévention et l'éducation du patient diabétique, acteur dans la prise en charge de la maladie.

## **2. Le coma hyperosmolaire**

Il est caractérisé par une situation biologique particulière : hyperglycémie supérieure à 6 g/l, une déshydratation massive avec une hyperosmolarité plasmatique (supérieure à 350 mosm/l), l'acidose est minime.

Le coma hyperosmolaire est six fois moins fréquent que le coma acido-cétosique, il survient la plupart du temps chez les sujets de plus de 60 ans, atteints de diabète de type 2. Une fois sur deux, le diabète est méconnu lors de la décompensation.

C'est la carence en insuline encore une fois qui est responsable d'une hyperglycémie majorée par le facteur déclenchant de la décompensation (infection, diarrhée, traitement hyperglycémiant...). L'hyperglycémie est responsable d'une polyurie normalement compensée par une polydypsie ; mais les personnes âgées ont une sensation de soif diminuée qui ne compense pas suffisamment la polyurie. Une déshydratation s'installe, elle se complique rapidement d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

Ainsi, tout ce qui peut favoriser une déshydratation ou une hyperglycémie peut être à l'origine d'un coma hyperosmolaire.

La prévention du coma hyperosmolaire repose sur le **dépistage précoce de l'hyperglycémie, la surveillance de l'état d'hydratation et la prévention des facteurs déclenchants.**

### **3. L'acidose lactique**

L'acidose lactique est un état métabolique avec une **baisse du pH sanguin** en rapport avec une **accumulation plasmatique d'acide lactique** provenant du catabolisme anaérobie du glucose. Cette hyperproduction d'acide lactique survient en cas d'hypoxie ou d'anoxie tissulaire et d'hyperproduction de catécholamines (augmentation de la glycolyse).

Ainsi, les états de choc : (cardiogénique, hémorragique ou septique), une anémie sévère provoquent une accumulation d'acide lactique.

L'acidose lactique est définie par un **taux de lactates supérieurs à 7 mmol/l**. L'accumulation de lactates entraîne une acidose métabolique qui à son tour va faire augmenter la production d'acide lactique : un cercle vicieux s'installe.

L'acide lactique est capté par le foie capable de le métaboliser en **pyruvate** puis en **glucose** par **néoglucogénèse** : ainsi toutes les causes de diminution du catabolisme des lactates peuvent provoquer une acidose lactique.

Les facteurs déclenchants peuvent être une insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique et/ou rénale.

**L'acidose lactique est grave** car malgré les progrès de la réanimation, la mortalité est d'environ 50 %, même en cas de traitement bien conduit. **L'acidose lactique est donc une urgence thérapeutique, le pronostic vital est en jeu et le patient doit être hospitalisé en unités de soins intensifs.**

La mortalité élevée même avec un traitement bien conduit accentue le caractère vital de la prévention qui repose surtout ici sur le **respect des contre indications** et des **règles de prescription des biguanides** : *metformine* GLUCOPHAGE®, STAGID® dont l'accumulation entraîne un blocage de la néoglucogénèse.

Par ailleurs, il est utile de vacciner les sujets âgés diabétiques contre les **maladies virales** (grippe) et le **pneumocoque**.

#### 4. L'hypoglycémie

Une hypoglycémie est définie par un **abaissement de la glycémie au-dessous de 0.50 g/l**. La majorité d'entre elles sont iatrogènes, survenant dans la plupart des cas chez des diabétiques traités. Une hypoglycémie est une urgence vitale car elle peut provoquer des lésions cérébrales irréversibles.

Les signes cliniques sont aspécifiques mais souvent évocateurs : ils surviennent plus de deux heures après les repas et régressent rapidement après administration de glucose ou de glucagon. Les signes cliniques ne sont pas strictement parallèles à la baisse de la glycémie mais sont en retard sur sa chute et sa remontée. Ils sont d'autant plus importants que l'hypoglycémie s'installe rapidement et qu'elle se prolonge.

Le dosage d'une glycémie capillaire permet d'affirmer le diagnostic.

Il existe deux types de symptômes :

- **des signes de souffrance cérébrale** : le glucose est le seul nutriment des cellules cérébrales. Celles-ci n'ont pas de réserve énergétique : c'est le foie qui permet de maintenir une glycémie stable grâce à ses réserves en glycogène . Le glycogène une fois épuisé, le cerveau est l'élément le plus sensible et une souffrance cérébrale apparaît et se traduit par une asthénie brusque, un ralentissement intellectuel, des céphalées, des troubles de la vue, de l'équilibre, de la parole...
- **des signes adrénergiques** : l'hypoglycémie supprime la sécrétion de l'insuline mais stimule la sécrétion des hormones de contre-régulation (glucagon, adrénaline, cortisol...) et des catécholamines : (adrénaline et noradrénaline. Ces dernières sont responsables des signes cliniques observés au début de l'hypoglycémie : palpitations, tremblements, sueurs palmaires...

Le coma hypoglycémique est le **dernier stade de l'hypoglycémie** : il peut survenir brusquement avec ou sans prodromes ou suite aux symptômes cités précédemment.

L'évolution est favorable après **simple resucrage** si le traitement a été pris à temps c'est-à-dire avant l'apparition de lésions cérébrales irréversibles.

L'hypoglycémie pouvant causer des troubles irréversibles (épilepsie, état végétatif, syndrome démentiel...) nous nous intéresserons particulièrement à sa prévention et son traitement dans le chapitre consacré à l'hypoglycémie et sa prise en charge.

## **B. Complications chroniques**

### **1. La microangiopathie**

La microangiopathie correspond à l'**atteinte des artérioles** et des **capillaires** de l'organisme avec pour lésion fondamentale l'épaississement de la membrane basale et une fragilisation de leur paroi. Ceci a pour conséquence

- un ralentissement du flux vasculaire,
- une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaire source d'hémorragies.

Résulte avant tout de l'hyperglycémie, elle est spécifique du diabète, contrairement à la macroangiopathie.

L'expression et l'évolution de la microangiopathie est surtout importante au niveau des **yeux**, des **reins** et du **système nerveux périphérique et autonome**.

Tous les patients diabétiques peuvent présenter ces complications.

De nombreuses études, aussi bien dans le diabète de type 1 que le diabète de type 2, ont montré d'une part **l'intérêt du contrôle glycémique** sur la survenue de ces complications et **l'influence de la durée du diabète**.

Il faut, en effet, au minimum en moyenne 15 ans de diabète mal contrôlé pour aboutir aux stades ultimes de ces complications. Il est évident que la vitesse d'évolution de ces complications est variable d'un sujet à l'autre : interviennent ici les facteurs génétiques et environnementaux.

**Le risque de microangiopathie est donc proportionnel à la durée du diabète et au degré d'équilibration des glycémies.**

Le facteur de risque majeur dans la survenue et l'évolution de la microangiopathie rénale et rétinienne est l'**hypertension artérielle** qu'il faut absolument corriger.

## a. La rétinopathie diabétique

C'est la complication ophtalmologique la plus redoutée; dans les pays industrialisés c'est la première cause de cécité entre 30 et 65 ans. Les facteurs qui prédisent sa survenue sont surtout **la durée du diabète** et la **qualité du contrôle glycémique**.

Il faut dépister la rétinopathie dès la découverte d'un diabète : il existe une rétinopathie dans 10 à 20 % des découvertes de DT2, le diabète ayant été très souvent méconnu durant de nombreuses années. Ainsi, l'examen ophtalmologique basé sur le fond d'œil, est long mais minutieux et doit être effectué par un ophtalmologiste compétent.

Les altérations microvasculaires se traduisent par :

- une fragilisation des parois vasculaires : des microanévrismes caractéristiques du diabète apparaissent, s'obstruent sans se rompre ;
- une augmentation de la perméabilité des capillaires rétiniens : l'extravasation du contenu vasculaire entraînant des hémorragies, des exsudats, des oedèmes ;
- l'augmentation des hématies, l'hyperadhésivité et l'hyperagrégabilité des plaquettes favorisant l'obstruction des microvaisseaux provoquant une ischémie d'aval.

Ainsi, **deux complications sont majeures** : l'**œdème** et l'**ischémie**.

Toutefois, quatre aspects de la rétinopathie sont reconnus :

- ▶ La rétinopathie ischémique débutante non proliférante : (background retinopathy) : l'obstruction des capillaires provoque une ischémie d'aval du fait des zones non perfusées. Les microanévrismes apparaissent : ce sont les premiers signes caractéristiques du diabète. Certains microanévrismes peuvent se rompre et se développent alors des microhémorragies punctiformes. Ces phénomènes sont d'autant plus menaçants pour la vision qu'ils siègent près de la macula.
- ▶ La rétinopathie pré-proliférante : à l'obstruction capillaire s'ajoute l'obstruction microartérielle. L'ischémie est plus étendue, des dilatations et des hémorragies apparaissent...
- ▶ La rétinopathie proliférante : elle est définie par la **formation de néovaisseaux** qui menacent de se rompre à tout moment :

- hémorragie intravitréenne,
- décollement de rétine par traction,
- glaucome néovasculaire.

► La maculopathie diabétique :

- *ischémique* : elle a un retentissement précoce sur la vision,
- *oedémateuse* : elle peut être à l'origine de cécité,
- *exsudative* .

Comment la traiter ou la prévenir?

Le traitement est avant tout **PREVENTIF** mais aussi médical.

Il faut :

- équilibrer le diabète par une correction soigneuse et précoce de l'hyperglycémie, sans qu'elle soit trop brutale car elle risquerait de l'aggraver. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) atteste du bon équilibre glycémique et doit être inférieure à 6,5 % : une diminution de 1 % de l' HbA1c permet une réduction de 30 % d'incidence de la microangiopathie ;
- corriger l'hypertension artérielle : dont les chiffres doivent être maintenus au-dessous de 140/80, elle permet de retarder l'évolution de la rétinopathie ;
- utiliser des antiagrégants plaquettaires : ils semblent avoir une action favorable au stade de la rétinopathie non proliférante ;
- traiter par photocoagulation au laser : très efficace, elle vise à détruire les zones de non perfusion ou les zones de fuites vasculaires, source d'œdèmes ;
- réaliser un fond d'œil : tous les ans pour surveiller l'évolution de la rétinopathie.

Le meilleur des traitements reste **préventif** dans la mesure où la relation de cause à effet entre **l'hyperglycémie et la rétinopathie** est clairement établie.

## **b. La néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est une **complication chronique** survenant pour le type 1 après une certaine durée d'évolution de la maladie. Elle peut également survenir chez un diabétique de type 2 où elle est d'ailleurs fréquemment retrouvée au stade initial du diagnostic : après 20 ans de diabète, elle affecte 25 à 35 % des DT1 et 10 à 20 % des DT2.

Sur un plan diagnostique, l'atteinte rénale est définitivement caractérisée par la présence persistante d'une albuminurie à plus de **300 mg/24 heures** ou **200 µg/min**. La **microalbuminurie** est l'excrétion urinaire en très faible quantité d'albumine, sa détection témoigne de lésions anatomiques rénales débutantes (atteintes glomérulaires et artériolaires). Elle est liée à l'hyperglycémie.

Les risques à long terme de la néphropathie diabétique sont de deux ordres :

- l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale,
- l'augmentation du risque de complications cardiovasculaires.

On distingue **cinq stades de la néphropathie diabétique** en fonction de l'atteinte histologique et de l'expression clinique :

- **la néphropathie fonctionnelle** : dès le début du diabète, hypertrophie rénale, pas d'hypertension artérielle associée ;
- **la néphropathie silencieuse** : au bout de 2 à 6 ans d'évolution, épaissement de la membrane basale, pas d'hypertension artérielle associée ;
- **la néphropathie incipiens ou débutante** : au bout de 7 à 15 ans d'évolution, expansion mésangiale, hypertension artérielle limite ou d'effort ;
- **la néphropathie patente** : 15 à 20 ans d'évolution, hyalinose artériolaire glomérulaire et dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus, hypertension artérielle associée, stade irréversible ;
- **l'insuffisance rénale terminale** : plus de 20 ans d'évolution, obstruction glomérulaire généralisée et tissu interstitiel fibreux, hypertension artérielle volodépendante, stade irréversible .

L'aggravation est annoncée par l'apparition d'une protéinurie permanente et l'installation d'une hypertension artérielle. A ce stade, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est inéluctable quelque soit la qualité de l'équilibre glycémique : c'est pourquoi seule une action préventive sur le maintien d'un bon équilibre glycémique et la maîtrise des facteurs de risques associés (hypertension artérielle, dyslipidémies...) pourront permettre de ralentir la vitesse d'aggravation.

### Quels sont les moyens de prévention ?

Dès le stade de néphropathie débutante, le traitement prévient puis ralentit la dégradation de la fonction rénale qu'il faut préserver.

Tout d'abord, il faut :

- ▶ normaliser la tension artérielle : la réduction de la pression artérielle à une valeur moyenne de 130/80 mmHg est souhaitable quelque soit le diabète. Des études de prévention placent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : (IEC) au premier rang du traitement anti-hypertenseur en raison de leur effet anti-protéinurique certain.
- ▶ un bon contrôle glycémique : très important surtout au stade de la microalbuminurie, il permet de ralentir l'évolution de la néphropathie.
- ▶ respecter certaines mesures hygiéno-diététiques :
  - arrêter le tabac : il est apparu comme un facteur favorisant l'apparition comme la progression des lésions rénales diabétiques ;
  - traiter toute dyslipidémie : en effet, c'est un facteur néphrotoxique susceptible d'aggraver les lésions rénales. L'apport en lipides totaux doit être réduit à 30 % de l'apport énergétique total tout en privilégiant les graisses mono-insaturées ;
  - suivre un régime hypoprotidique : l'apport protidique réduit à 0.8g /kg/jour permet de freiner l'évolution d'une insuffisance rénale chronique ; cependant son intérêt est controversé au stade de la microalbuminurie.

La néphropathie diabétique, dont l'évolution semble irréversible reste la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. En France, 10 % des dialysés sont diabétiques et 80 % des diabétiques dialysés sont diabétiques de type 2. Dans un proche avenir, des marqueurs fiables du risque de développer une néphropathie diabétique seront identifiables et permettront de mettre en place une thérapeutique préventive.

## **c. La neuropathie**

### **1. Epidémiologie :**

La neuropathie diabétique est une des complications dégénératives les plus fréquentes du diabète de type 1 et 2. Elle est présente chez 7,5 % des patients lors de la découverte du diabète et elle atteint 50 % des diabétiques après 25 ans d'évolution de la maladie. La plupart des patients sont asymptomatiques et seulement 10 % des neuropathies diabétiques sont douloureuses.

La survenue d'une neuropathie diabétique est liée à trois facteurs principaux :

- l'ancienneté du diabète,
- le mauvais contrôle glycémique,
- une prédisposition génétique.

On connaît d'autres facteurs favorisant comme :

- l'exposition à des toxiques tels que l'alcool,
- l'âge,
- une dénutrition,
- une hypoxie chronique,
- une ischémie par artérite des membres inférieurs.

La neuropathie diabétique est responsable d'une augmentation de la morbidité avec un risque d'aggravation des autres complications dégénératives, notamment coronaires.

La neuropathie diabétique s'associe aussi à une augmentation du risque de survenue de plaies aux pieds pouvant conduire à l'amputation (pied diabétique).

### **2. Physiopathologie :**

Deux mécanismes sont impliqués dans la survenue d'une neuropathie diabétique.

■ Les troubles métaboliques : trois troubles métaboliques sont en rapport avec l'hyperglycémie chronique et sont à l'origine d'une neuropathie axonale ascendante : le mécanisme le plus important est l'accumulation de produits avancés de la glycation qui dénaturent les glycoprotéines dans les tissus nerveux. La déviation du catabolisme du glucose vers la voie des polyols conduit à une accumulation de sorbitol dans la paroi des axones et à la

diminution du taux de myoinositol neuronal, source habituelle et importante de l'énergie du nerf.

▣ *L'ischémie nerveuse* : elle est la conséquence de la microangiopathie diffuse et de l'obstruction des microvaisseaux qui irriguent le système nerveux. Ainsi, les lésions prédominent à la partie distale des nerfs des membres inférieurs. Il existe une diminution de la vitesse de conduction et de l'amplitude des potentiels des fibres myélinisées. La perception des vibrations (grosses fibres), de la douleur (petites fibres), et de la sensibilité thermique (petites fibres), est diminuée.

On distingue :

► **la polynévrite diabétique** : 80 à 85 % des neuropathies diabétiques.

Une rétinopathie et une néphropathie coexistent fréquemment : on parle de triopathie diabétique. Les facteurs favorisant sont encore une fois le déséquilibre du diabète mais aussi l'alcool. Les fibres nerveuses les plus longues sont les premières touchées et c'est pourquoi les troubles débutent au niveau des pieds. Les troubles sensitifs subjectifs sont fréquents, d'intensité variable, parfois très intenses et insomniants, bilatéraux et symétriques en chaussette : paresthésie, fourmillements, engourdissement et douleur.

Les troubles objectifs de la sensibilité sont d'abord superficiels (sensibilité tactile et thermoalgique) puis profonds (sensibilité proprioceptive et paresthésie).

Tous les modes sont touchés. Les réflexes ostéo-tendineux achilléens sont abolis précocément et les rotuliens plus tardivement.

► **la multinévrite diabétique** : 10 à 15 % des neuropathies diabétiques.

Elle peut apparaître à tout moment, voire précéder le diabète ou être l'élément révélateur de la maladie. Les signes sensitifs objectifs et subjectifs sont fréquents. Les troubles moteurs peuvent être localisés ou diffus à la racine des membres, et un ou plusieurs réflexes peuvent être abolis. Les atteintes siègent le plus souvent au niveau :

- des membres inférieurs : l'atteinte du nerf crural provoque une cruralgie, une paralysie du quadriceps, une amyotrophie et une abolition du réflexe rotulien, l'atteinte du nerf sciatique poplité externe se traduit par un pied tombant;

- du tronc et des membres supérieurs : moins souvent atteints, on observe selon les atteintes des douleurs intercostales, une névralgie du nerf médian ou du cubital, un syndrome du canal carpien...
- des nerfs crâniens : les nerfs oculo-moteurs sont les plus touchés. Le signe principal est la diplopie, variable selon les nerfs atteints.

► **la neuropathie végétative** : les formes cliniques sont nombreuses en raison de la diversité des atteintes : troubles génito-urinaires, digestifs, vasomoteurs, cardiovasculaires... Elle peut entraîner des troubles pupillaires, des troubles trophiques (maux perforants plantaires, ostéoarthropathie diabétique).

<b>La neuropathie végétative induite par le diabète</b>		
<b>Organe</b>	<b>Lésion</b>	<b>Clinique</b>
<b>Estomac</b>	gastroparésie	Dyspepsie Nausées Vomissements
<b>Intestin grêle</b>	Diarrhée motrice	10 à 30 selles par jour Diarrhée parfois nocturne Incontinence anale
<b>Vessie</b>	Vessie neurogène	Troubles mictionnels : jet faible et prolongé, miction par rengorgement Incontinence urinaire
<b>Appareil génital</b>	Troubles sexuels Troubles de l'éjaculation	Impuissance Ejaculation rétrograde Infertilité
<b>Glandes sudoripares</b>	Anhydrose Hyperhydrose	Crises sudorales Bouffées de chaleur post-prandiales Peau rouge et chaude
<b>Appareil cardio-vasculaire</b>	Neuropathie cardiaque	Hypotension orthostatique Malaises Tachycardie sinusale

► **L'amyotrophie diabétique** : rare, elle touche surtout les racines, est asymétrique et précédée de douleurs. Le quadriceps est souvent touché...

### Comment la prévenir ou la traiter?

Le diagnostic de neuropathie diabétique repose sur l'examen clinique, les explorations électrophysiologiques ne sont pas réalisées en première intention.

Le traitement est avant tout préventif et repose sur le meilleur équilibre métabolique possible, étant donné que l'hyperglycémie joue un rôle prépondérant dans la genèse de la neuropathie. Dans le DCCT, une réduction de 69 % de la prévalence de la neuropathie diabétique a été observée chez des patients sous traitement intensif. L'équilibre du diabète doit être strict pour être efficace dans les mononévrites et les multinévrites.

Une fois installé, le traitement de la neuropathie diabétique ne peut être que symptomatique. Les douleurs intenses peuvent répondre à de fortes doses d'analgésiques non morphiniques de préférence pour éviter la constipation, associés ou non à la *carbamazépine* TEGRETOL® à faibles doses ou à des antidépresseurs tricycliques, *amitriptyline* LAROXYL® à la dose de 10 à 25 mg le soir.

Le *tramadol* TOPALGIC®, opioïde est lui aussi utilisé ainsi que la *gabapentine* NEURONTIN®, anticonvulsivant moins hématotoxique que la carbamazépine.

La prise en charge thérapeutique est très difficile car l'équilibre glycémique n'est pas toujours possible et les traitements pharmacologiques ou non peuvent être efficaces mais ne sont pas dénués d'effets secondaires à long terme. Le meilleur traitement reste **préventif** avec la prise en charge des facteurs de risque prédisposant à la neuropathie comme l'optimisation de l'équilibre glycémique et le traitement de facteurs de risque cardiovasculaire, tels que la *dyslipidémie* et l'*hypertension artérielle*, qui semblent impliqués dans l'atteinte microvasculaire neuronale.

## **2. La macroangiopathie**

Le diabète constitue un facteur de risque indépendant et majeur de mortalité cardiovasculaire, essentiellement liée à la coronaropathie, principale cause de décès chez les diabétiques, surtout les diabétiques de type 2.

Les facteurs prédictifs de maladie coronarienne précoce sont la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'obésité androïde et l'artériopathie périphérique.

D'un point de vue physiologique, la macroangiopathie résulte de deux phénomènes essentiels.

► L'artériosclérose : elle est caractérisée par une prolifération endothéliale, une dégénérescence avec calcification de la media aboutissant à la médiocalcose spécifique du diabète. L'artériosclérose entraîne une diminution de la compliance de la paroi artérielle correspondant à un vieillissement artériel prématuré.

► L'athérosclérose : elle se définit histologiquement par l'accumulation de lipides, de glucides complexes, de tissu fibreux et dépôts calcaires dans l'intima des artères de gros et moyen calibre. La strie lipidique est la lésion spécifique de l'athérosclérose. Elle survient préférentiellement au niveau des bifurcations artérielles.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont :

- la coronarite,
- l'hypertension artérielle : HTA
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs : AOMI

#### **a. La coronarite :**

L'angine de poitrine touche entre 2 et 5 % des diabétiques alors que l'incidence de l'infarctus du myocarde serait de 3 à 4 %.

Le diabète est un facteur de risque coronarien indépendant des autres facteurs : HTA, tabac, hypercholestérolémie.

Contrairement à la microangiopathie, le risque coronarien est à peu près constant quelque soit le degré d'hyperglycémie.

Une coronaropathie doit être recherchée systématiquement dans le cadre du bilan d'un diabète. Toutes les formes cliniques d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde peuvent s'observer. Il faut penser à réaliser rapidement un électrocardiogramme chez un diabétique

présentant des nausées ou des vomissements, une insuffisance cardiaque d'apparition récente, un déséquilibre inexplicé du diabète, un malaise, une asthénie.

Plus grave que chez le non-diabétique, la coronaropathie se complique plus fréquemment : insuffisance cardiaque congestive, décompensation du diabète...

### **b. L'hypertension artérielle**

Très fréquente, elle atteint 50 % des diabétiques de type 2. Elle est pratiquement constante dès lors qu'il existe un diabète ancien et une protéinurie.

Chez le diabète de type 2, l'hypertension artérielle est essentielle (sans cause curable) dans la majorité des cas, associée à un syndrome d'insulinorésistance. Elle aggrave le pronostic car elle retentit sur les lésions rétiniennes, rénales et cardiaques.

L'HTA est permanente, systolo-diastolique, le plus souvent modérée aux environs de 160/95, au début de son évolution.

Les complications de l'HTA sont :

- cérébrales : accidents vasculaires ischémiques, lacunaires ou hémorragiques,
- cardiaques : cardiomyopathie hypertrophique,
- rénales : glomérulopathie vasculaire pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale,
- rétiniennes : rétinopathie hypertensive, aggravation de la rétinopathie diabétique.

Elle doit être recherchée dans tout bilan de diabète.

### **c. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs : AOMI**

L'AOMI est 40 fois plus fréquente chez le sujet diabétique que chez le non-diabétique.

Histologiquement, les artères des membres inférieurs sont atteintes d'athérosclérose (formation de plaques sténosantes) et de médiocalcose (calcification de la média).

Les facteurs favorisant sont l'hyperlipidémie, le tabac et l'hyperglycémie bien sûr.

On distingue quatre stades d'artérite des membres inférieurs :

- stade I : asymptomatique ou disparition d'un pouls
- stade II : claudication intermittente
- stade III : douleur de décubitus
- stade IV : troubles trophiques.

L'absence de douleur est fréquente en cas de neuropathie associée. L'artériopathie est découverte lors d'un examen systématique.

#### **d. Prévention de la macroangiopathie**

La complexité de la physiopathologie de la macroangiopathie montre donc combien il est important d'intégrer le traitement du diabète dans le cadre d'une lutte contre un ensemble de facteurs de risque cardiovasculaires, d'autant qu'ils sont souvent associés au diabète.

Ainsi, le traitement préventif doit non seulement porter sur l'équilibre glycémique mais également sur la prévention ou le traitement des facteurs de risque associés :

- dépister les éventuelles complications vasculaires,
- supprimer les facteurs de risques associés : le tabac notamment...
- corriger la dyslipidémie,
- traiter l'HTA.

Cette prise en charge des facteurs de risque fera l'objet d'une étude plus précise dans le chapitre consacré à la prévention, primordiale dans une pathologie chronique comme le diabète.

### **3. Le pied diabétique**

Comme nous avons pu le voir précédemment, les troubles artériels périphériques sont particulièrement fréquents et l'ischémie est en grande partie responsable, avec la neuropathie et l'infection, de l'entité plus connue sous le nom de « pied diabétique ». Les lésions du pied chez le diabétique sont graves car elles peuvent menacer le pronostic fonctionnel (troubles de la marche, amputation), voire le pronostic vital (infection) ; c'est pourquoi l'étude du « pied diabétique » fera l'objet d'un chapitre particulier.

## **IV. Conclusion**

Le pourquoi de l'importance d'une prévention en matière de DT2 semble être largement justifié par les multiples complications que nous venons de détailler.

Sournois, le DT2 fait son lit à tous les niveaux (cœur, œil, membres inférieurs...) avant d'être découvert : c'est pourquoi la prévention sur un dépistage systématique des sujets à risques, une éducation thérapeutique, ... prend toute son importance.

**DEUXIEME PARTIE**

**LES THERAPEUTIQUES**

Toute instauration d'une thérapeutique s'appuie sur une surveillance glycémique quotidienne, du reste l'appareillage nécessaire à l'autosurveillance sera vu dans la partie « conseil du pharmacien ».

Un certain nombre de facteurs environnementaux participent au développement du diabète : parmi eux, certains sont potentiellement modifiables : l'obésité androïde, l'intolérance au glucose et l'inactivité physique bien sûr. Ces paramètres seront ainsi la cible de la prévention primaire du DT2 qui s'appuie sur la diététique et l'exercice physique. De nombreuses études ont démontré l'intérêt de la mise en œuvre précoce de cette prévention primaire et le rôle pivot du pharmacien qui renforce le discours médical compte tenu des contacts fréquents qu'il entretient avec les patients (au moins une fois par an). C'est dans ce contexte que le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient diabétique prend toute son importance.

Ses moyens d'action passent donc par le conseil de règles hygiéno-diététiques que nous développerons plus largement dans la partie consacrée au « conseil du pharmacien » mais aussi par une gestion correcte des médicaments à laquelle nous allons maintenant nous intéresser.

## **I. Les règles hygiéno-diététiques :**

Cf « Le Conseil du Pharmacien ».

## **II. Les traitements oraux du diabète :**

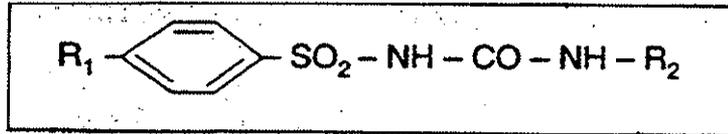
Pour traiter les diabétiques de type 2 qui échappent aux mesures diététiques appropriées, un arsenal thérapeutique composé de quatre classes de médicaments est à disposition des cliniciens :

- les sulfamides hypoglycémiantes
- les biguanides
- les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases
- et les thiazolidinediones depuis peu.

## A. Les médicaments à action pancréatique ou insulinosécréteurs

### 1. Les sulfamides hypoglycémiantes

Les SH sont des sulfonylurées ou sulfonamides dont la structure de base est la suivante :

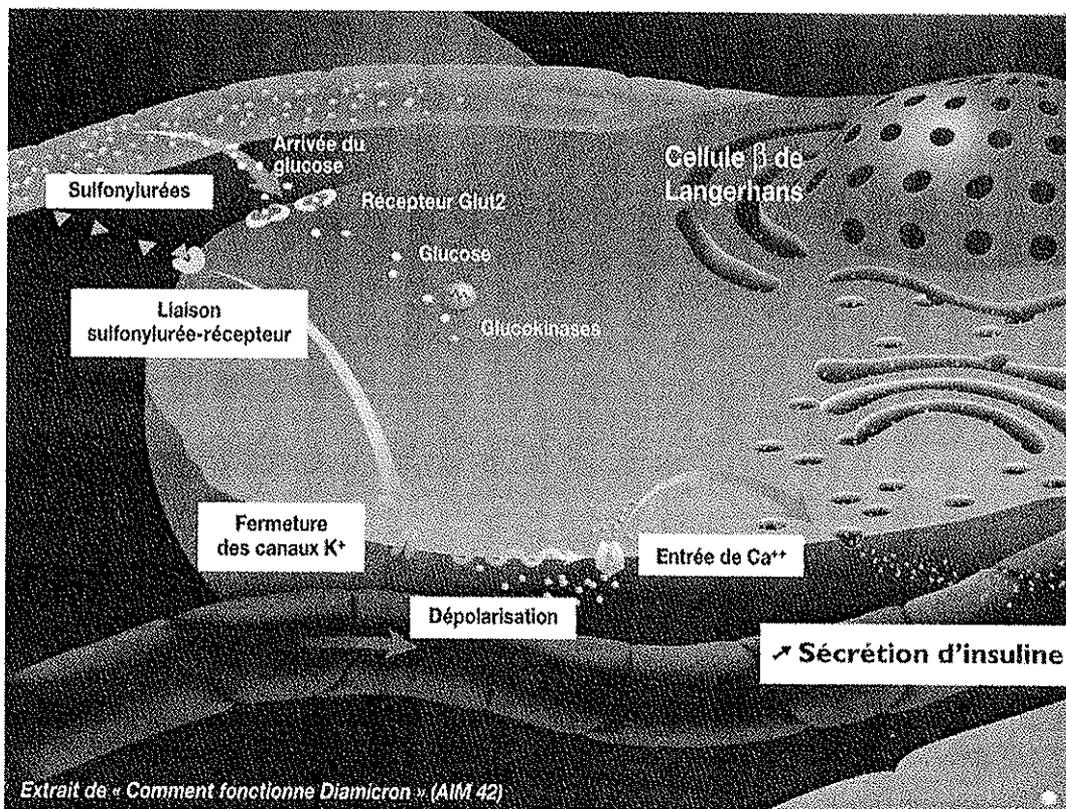


R1 et R2 variables, diffèrent selon les molécules.

#### a. Mode d'action

Le mécanisme d'action des SH est bien identifié : ce sont des molécules qui **stimulent la sécrétion basale d'insuline** en agissant sur les mouvements ioniques au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Les différents sulfamides hypoglycémiantes se lient tous à un récepteur spécifique situé sur la membrane de la cellule. La liaison des SH au récepteur entraîne la fermeture des canaux K<sup>+</sup> ATP-dépendants de la cellule bêta pancréatique. La membrane se dépolarise et les canaux calciques s'ouvrent secondairement. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose. Ainsi, ils **potentialisent l'effet insulinosécréteur du glucose**.



Par ailleurs, ils ont une action retard : en effet, ils **réduisent l'insulinorésistance** en potentialisant les effets de l'insuline sur l'utilisation du glucose par les muscles (formation de glycogène) et sur la glycogénolyse hépatique (inhibition de la néoglucogénèse).

Les SH sont métabolisés dans le foie et excrétés principalement dans les urines. Ils ont un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques ce qui leur vaudra de nombreuses interactions médicamenteuses.

Les différences entre les sulfonyles portent sur leur durée d'action, critère de base de leur classification :

<b>courte durée d'action</b>	<i>glipizide</i>	GLIBENESE® MINIDIAB®
	<i>glibenclamide</i>	DAONIL® EUGLUCAN® HEMIDAONIL® MIGLUCAN®
	<i>glicazide</i>	DIAMICRON®
<b>longue durée d'action</b>	<i>carbutamide</i>	GLUCIDORAL®
	<i>glibornuride</i>	GLUTRIL®
	<i>glipizide</i>	OZIDIA®

### **b. Les effets secondaires :**

Stimulant la sécrétion d'insuline, l'effet secondaire majeur et redouté est l'**hypoglycémie**.

Ce sont les sujets en insuffisance rénale qui sont les plus exposés ainsi que les sujets âgés, mais d'autres facteurs entrent en ligne de compte :

- une longue durée d'action du SH
- la prise de boissons alcoolisées
- la suppression d'un repas
- un exercice physique inhabituel
- la prise de médicaments potentialisateurs : miconazole, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, fluconazole...
- une hépatopathie.

Il semblerait que les incidents hypoglycémiques mineurs surviennent en fin d'après-midi vers 17 heures, au moment où l'insulinorésistance hépatique, qui obéit à un cycle nyctéméral est minimale. Ainsi, lors des périodes d'instauration ou de modification du traitement, il serait utile de pratiquer une glycémie capillaire vers 17 heures de façon à ajuster au mieux la posologie du SH.

Un autre effet secondaire est la **prise de poids** : en effet, elle est plus importante que pour la metformine, et varie de 1.7 à 2.6kg à 10 ans.

### **c. Les contre-indications :**

L'association avec le *miconazole* DAKTARIN® (comprimé ou gel buccal) est contre-indiquée : en effet inhibiteur enzymatique, il augmente la demi-vie du SH donc sa durée d'action et majore ainsi le risque d'**hypoglycémie**.

D'autres associations sont aussi déconseillées soit parce qu'elles majorent l'effet hypoglycémiant soit parce qu'au contraire elles l'inhibent :

<b>Majoration de l'effet hypoglycémique</b>	<b>Inhibition de l'effet hypoglycémique</b>
<p><u>AINS pyrazolés</u> : butazolidine, phénylbutazone</p> <p><u>Salicylés à fortes doses</u></p> <p><u>Fibrates, Anti-Vitamine K</u></p> <p><u>Sulfamides antibactériens, diurétiques</u></p> <p>Ils déplacent les SH de leur liaison aux protéines plasmatiques et augmente la fraction libre donc active de SH.</p>	<p><u>Corticoïdes</u></p> <p><u>Danazol</u></p> <p><u>Chlorpromazine</u> LARGACTIL®</p> <p><u>Progestatifs macrodosés</u></p> <p><u>Sympathomimétiques β2-stimulants injectables</u></p> <p>Ce sont des molécules diabétogènes, il faudra donc renforcer le contrôle glycémique.</p>
<p><u>Alcool</u></p> <p><u>β-bloquants</u></p> <p>Ils diminuent les réactions de décompensation et favorisent donc la survenue d'un coma hypoglycémique.</p>	

D'un point de vue clinique, les sulfamides hypoglycémiantes seront **contre-indiqués** en cas :

- d'insuffisance rénale : clearance < 60 ml/min
- d'insuffisance hépato-cellulaire, éthylisme chronique
- grossesse, allaitement

Par ailleurs, il ne faut jamais associer deux sulfamides hypoglycémiantes : leur action n'est pas synergique.

#### **d. Posologie :**

Du fait de leur mode d'action, on conseillera une prise **15 min avant les repas** si possible.

La posologie doit être lentement progressive jusqu'à un maximum de **trois comprimés par jour**.

Les SH réduisent à la fois la glycémie à jeun et les glycémies post-prandiales.

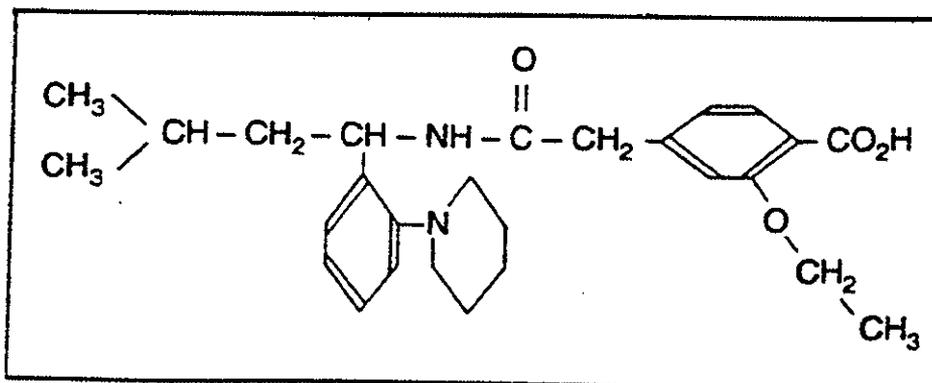
En cas de chirurgie mineure ou d'intervention à visée diagnostique, deux protocoles sont possibles :

- poursuite du SH et perfusion de sérum glucosé pendant et après l'intervention avec une surveillance glycémique rapprochée
- ou arrêt de la prise de SH 24 heures avant et perfusion de sérum physiologique pendant et après l'intervention avec une surveillance glycémique rapprochée aussi.

Pour une chirurgie, il conviendra d'arrêter le SH la veille de l'intervention et de le réintroduire lors de la prise alimentaire.

## 2. Les glinides

Un seul représentant est commercialisé en France, il s'agit du répaglinide NovoNorm®



C'est un dérivé de l'acide carbamoylméthylbenzoïque.

### a. Mode d'action

Insulinosécréteur de la classe des glinides, le répaglinide est caractérisé par une action plus rapide et plus brève que celle des sulfonylurées.

Sur le plan biochimique, et bien qu'il ne se fixe pas exactement sur les mêmes récepteurs que les SH, son mécanisme d'action sur la sécrétion d'insuline est en partie comparable à celui des sulfonylurées : le répaglinide exerce une action plus spécifiquement ciblée sur le canal K<sup>+</sup>ATP-sensible qu'il ferme directement entraînant une dépolarisation de la membrane de la cellule bêta qui elle-même stimule l'entrée de calcium et augmente l'exocytose d'insuline .

#### Apport du répaglinide par rapport aux SH

- son excellente biodisponibilité entraînant une résorption précoce (pic plasmatique dès la première heure) et son métabolisme hépatique rapide (courte demi-vie d'élimination d'environ une heure) explique son **action courte et rapide**.
- Le répaglinide est donc capable de mieux **reproduire la sécrétion physiologique** de l'insuline qui, chez un sujet non diabétique, est stimulée de façon explosive mais relativement fugace par la prise d'un repas riche en glucides.
- Il permet un meilleur contrôle de l'**hyperglycémie post-prandiale** : c'est un « régulateur prandial ».

#### **b. Les effets secondaires**

Le répaglinide est en général bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents sont liés à son action pharmacodynamique :

- la survenue d'épisodes hypoglycémiques : le plus souvent, ils s'expliquent par une sous-alimentation, la pratique d'une activité physique inhabituelle...ou encore la prise concomitante d'autres médicaments (metformine d'action synergique,  $\beta$ -bloquants...)

D'autres effets indésirables sans rapport avec l'action pharmacodynamique peuvent survenir :

- des troubles gastro-intestinaux mineurs :douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, nausées, constipation
- une élévation des enzymes hépatiques
- une hypersensibilité cutanée : urticaire, démangeaisons.

### c. Contre-indications

- ◆ Hypersensibilité au répaglinide
- ◆ Altération sévère de la fonction rénale ou hépatique
- ◆ DT1
- ◆ Grossesse et allaitement
- ◆ Enfant de moins de 12 ans.

### d. Posologie

Le NovoNorm® est présenté sous la forme de comprimés à **0,5 mg, 1 mg et 2 mg**.

Il augmente la sécrétion d'insuline et réduit la glycémie post-prandiale de façon dose-dépendante entre 0,5 et 4 mg.

- ◆ **Dose initiale** : **0,5 mg** chez les diabétiques naïfs (non traités jusque-là)  
**1 mg** chez les diabétiques déjà traités par d'autres anti-diabétiques oraux.

- ◆ **Dose d'entretien** : **4 mg** par prise

L'augmentation des doses se fera progressivement sur la base de contrôles glycémiques. La dose totale journalière maximale ne doit pas excéder 16 mg.

#### *Conclusion*

Du fait de ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, le NovoNorm® représente un moyen efficace pour stimuler rapidement l'insulinosécrétion en réponse à un repas et pour mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale du patient diabétique de type 2.

Le répaglinide doit être pris avant chaque repas principal( il n'est pas nécessaire d'avancer la prise de 15 ou 30 min) et ne doit pas être pris si le repas est omis :

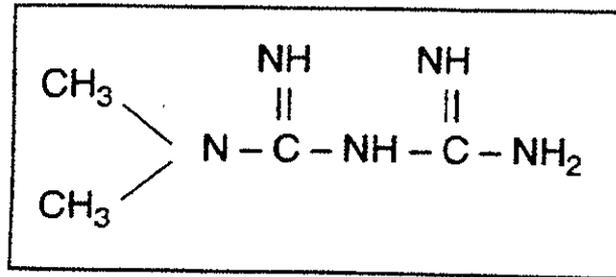
**« un repas, une dose ; pas de repas, pas de dose ».**

## B. Les médicaments potentialisant l'action de l'insuline :

### 1. Les biguanides :

Le seul représentant commercialisé de cette famille est :

Metformine    GLUCOPHAGE®  
                         STAGID®  
                         GLUCINAN®



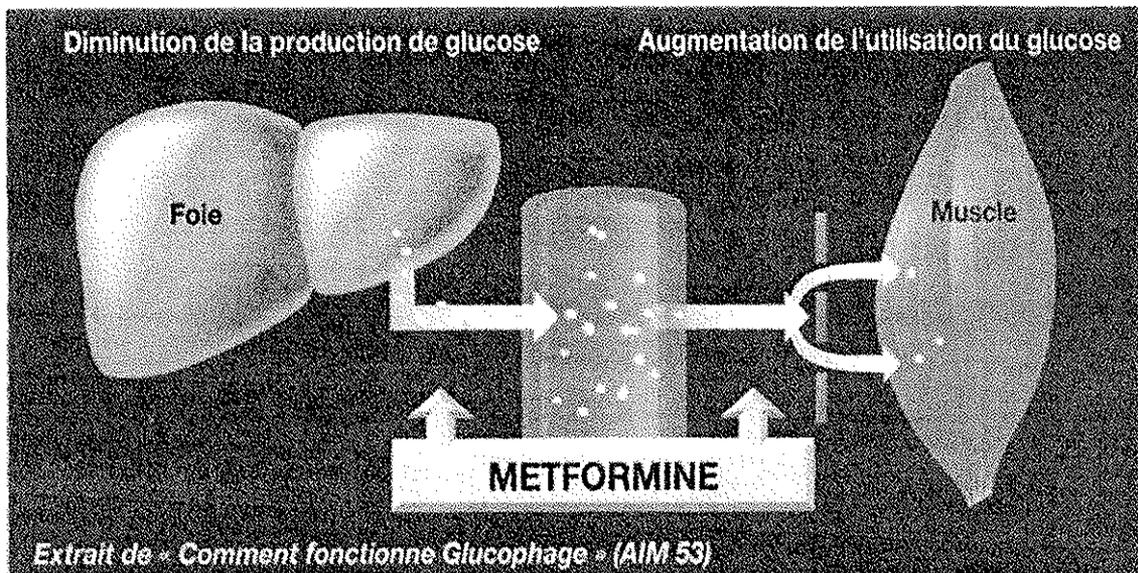
#### a. Mode d'action

Sur le plan pharmacologique, la metformine est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques et sa demi-vie plasmatique après une administration orale varie de 2 à 5 heures.

La metformine n'est pas métabolisée par le foie et est excrétée intacte par les reins.

Elle agit en **diminuant la production hépatique de glucose** en présence d'insuline (néoglucogénèse) et surtout en **augmentant l'utilisation du glucose** par les cellules.

La metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, ainsi les biguanides seuls ne sont pas pourvoyeurs d'hypoglycémie chez le diabétique de type 2.



L'efficacité hypoglycémisante de la metformine en monothérapie porte à la fois sur la glycémie à jeun et sur les glycémies post-prandiales ; elle est comparable à celle des SH. Par ailleurs, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique : elle réduit le cholestérol et les triglycérides totaux ainsi que le LDL-cholestérol.

#### **b. Les contre-indications**

Au nombre de cinq, il faut absolument les respecter afin d'éviter toute survenue d'acidose lactique :

- **insuffisance rénale** : même modérée car l'excrétion de la metformine est rénale. Chez un sujet ayant une fonction rénale normale, le médicament ne s'accumule pas, tandis que chez le diabétique en insuffisance rénale, l'accumulation du produit est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte rénale. Ainsi, lorsque la clairance de la créatinine est  $< 60\text{ml/min}$ , la concentration plasmatique en metformine est 2.5 fois supérieure à celle d'un sujet témoin sain.
- **insuffisance hépato-cellulaire, éthylisme chronique**
- **états d'hypoxie cellulaire** : insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, ou infarctus du myocarde récent

- **âge avancé** : tout sujet de plus de 70 ans est considéré comme étant insuffisant rénal, il faut évaluer le bénéfice réel de la metformine et réaliser un contrôle régulier de la créatininémie
- **grossesse et allaitement** : la metformine est une molécule de petite taille qui traverse la barrière placentaire et ses effets sur le fœtus sont inconnus. Seule l'insuline peut être utilisée.

### c. **Les effets secondaires et précautions d'emploi**

De deux types :

≈ **troubles digestifs** : principalement d'ordre gastro-intestinal, à titre de diarrhées, nausées, vomissements, ils surviennent en début de traitement. Une prise au cours ou à la fin des repas principaux permet de les minimiser.

≈ **acidose lactique** : exceptionnelle, elle ne survient que si les contre-indications n'ont pas été respectées. Ainsi, pour la prévenir chez un patient traité par metformine, certaines précautions sont de rigueur :

- la créatininémie doit être mesurée avant l'instauration du traitement et surveillée au cours du traitement au moins une fois par an ;
- en cas de radiographie avec les produits de contraste intra-veineux (urographie IV, angiographie...) le traitement par metformine doit être suspendu 48 heures avant l'exploration et n'être repris que 48 heures après afin d'éviter toute acidose lactique ;
- en cas d'intervention chirurgicale ou de pathologie intercurrente aiguë, la metformine doit être relayée par l'insuline.

#### d. Posologie

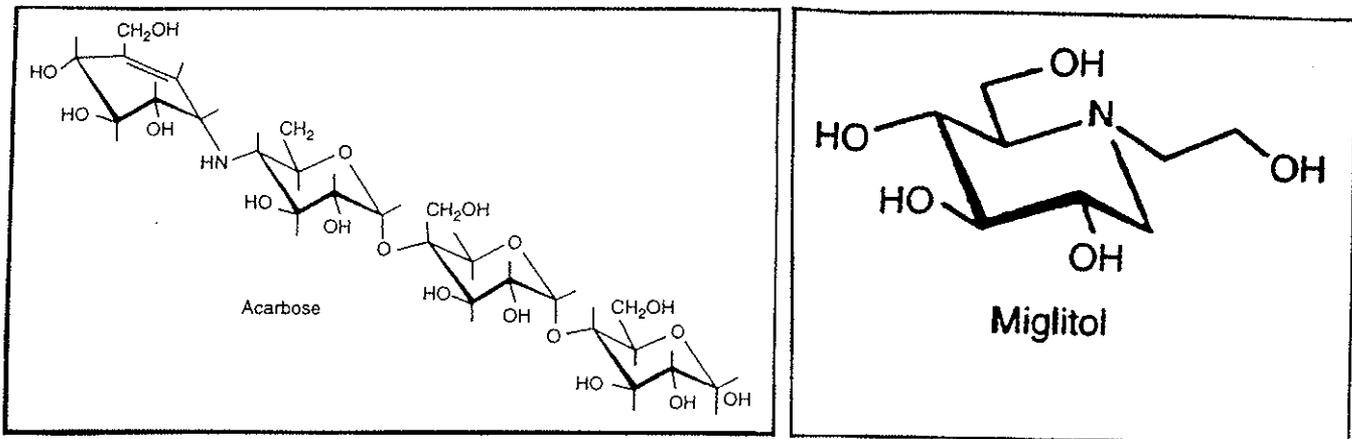
Prescrite en deux à trois prises par jour, au cours ou à la fin des repas principaux, la dose usuelle initiale est de 500 à 850mg une fois par jour. L'augmentation est progressive à raison d'un comprimé toutes les deux semaines jusqu'à ce que le contrôle glycémique désiré soit atteint.

La dose maximale par jour est de 2000 à 2550 mg par jour (soit deux comprimés à 500mg matin et soir soit un comprimé à 850mg matin, midi et soir).

### 2. Les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases : IAG

Deux molécules sont actuellement disponibles : le *miglitol* DIASTABOL®

*l'acarbose* GLUCOR®.



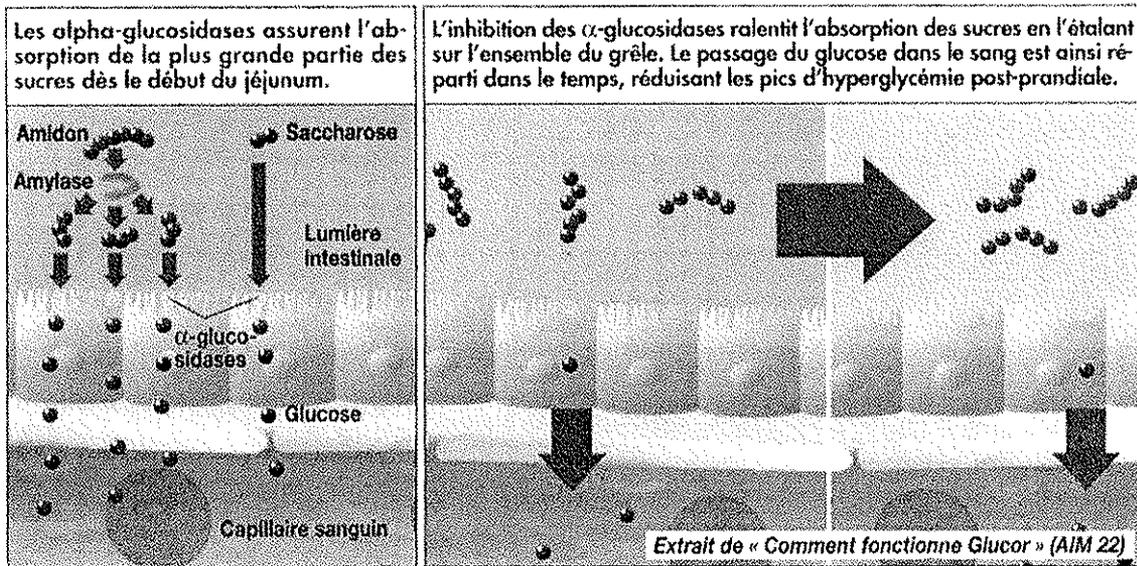
#### a. Mode d'action

Les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases sont des molécules qui vont inhiber de façon compétitive les enzymes présentes dans la paroi des entérocytes, les  $\alpha$ -glucosidases, responsables de l'hydrolyse des hydrates de carbone et de l'amidon en monosaccharides dans l'intestin.

Ainsi, elles ralentissent la résorption digestive des sucres complexes car seules les formes monosaccharidiques sont rapidement résorbables.

On comprend ainsi aisément que les IAG entraînent une diminution du pic glycémique post-prandiale.

Prescrits seuls, ils n'entraînent pas d'hypoglycémie et sont d'efficacité légèrement inférieure aux sulfamides hypoglycémiantes et à la metformine.



### b. Les effets secondaires

Directement lié à leur mode d'action, les effets secondaires sont surtout des troubles digestifs. En effet, les glucides non digérés atteignent le colon où ils fermentent sous l'action d'enzymes bactériennes et sont responsables de flatulences, ballonnement abdominal et de diarrhées surtout en début de traitement. Ces troubles sont d'ailleurs responsables d'une observance médiocre du traitement.

Cependant sur le plan général, ils ont une très bonne tolérance.

Par ailleurs, il n'y a pas de variations pondérales significatives sous IAG.

### c. Les contre-indications

- Hypersensibilité au miglitol ou à l'acarbose
- Insuffisance rénale sévère : clairance < 25ml/min, en effet ils sont excrétés en partie par les reins.
- Grossesse et allaitement

- **Maladies digestives chroniques** : celles associant des troubles de la digestion et de l'absorption, les ulcères intestinaux, les hernies importantes, les antécédents de syndrome sub-occlusif.
- **Enfant de moins de 15 ans.**

#### d. **Posologie**

D'installation progressive pour les deux molécules :

- 50mg 3 fois par jour pendant 6 à 8 semaines, puis
- 100mg 3 fois par jour voire 200mg 3 fois par jour pour l'acarbose (exceptionnel !)

du fait de leur mode d'action, les comprimés devront être avalés en début de repas ou même croqués avec la première bouchée de nourriture.

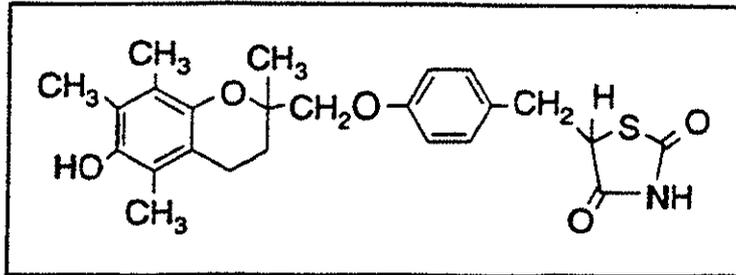
Les IAG ont l'intérêt de pouvoir être utilisés en monothérapie lors des DT2 débutants comme en association avec les autres antidiabétiques oraux.

### 3. **Les thiazolidinediones ou glitazones**

Nouvelle classe thérapeutique, trois molécules en sont les représentants :

- **troglitazone** : non commercialisée en France
- **rosiglitazone** : AVANDIA ®
- **pioglitazone** : ACTOS ®

Structure chimique :



**a. Mode d'action**

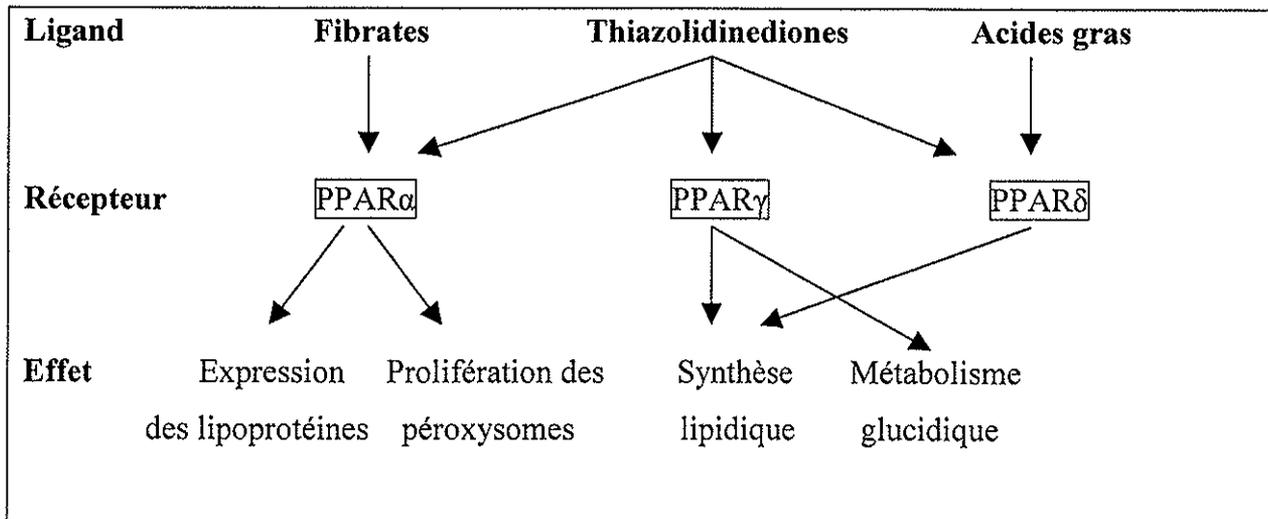
Les TZD ou glitazones sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor  $\gamma$  ou récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma) améliorent la sensibilité à l'insuline.

Il existe deux isoformes du PPAR $\gamma$  : - PPAR $\gamma$ 1 ubiquitaire

-PPAR $\gamma$ 2 la distribution est restreinte aux adipocytes.

Cette liaison stimule l'expression des gènes codant pour la glucorégulation et la lipogénèse.

Ainsi, ils augmentent l'utilisation périphérique du glucose et sensibilisent les tissus cibles à l'action de l'insuline. En effet les glitazones restaurent la sensibilité des trois tissus cibles : le foie, le muscle et les adipocytes.



Ils stimulent la différenciation de petits adipocytes, métabolisme du tissu adipeux. Il en résulte une réduction de la libération par les adipocytes d'acides gras libres, de TNF-alpha et de leptine, ce qui contribue à améliorer la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique.

Chez le patient obèse, une prise chronique de TZD entraîne une redistribution du tissu adipeux viscéral (insulinorésistance) vers le tissu adipeux sous-cutané.

Ainsi, de par son mécanisme d'action, les TZD n'ont aucun effet hypoglycémiant.

#### **b. Les effets secondaires**

La troglitazone, première glitazone commercialisée, a dû être retirée rapidement du marché en raison d'une hépatotoxicité au Japon et aux Etats-Unis.

Qu'en est-il de la pioglitazone et de la rosiglitazone ?

Sur le plan clinique et biologique, elles sont bien tolérées.

Les effets indésirables comportent :

- **une légère prise de poids** : elle s'explique en partie par un dépôt de masse grasse sous cutanée ( mais heureusement pas intra-abdominale) et par une certaine rétention hydrique. Cette prise de poids survient surtout les six premiers mois (3 - 5 kg).
- **une rétention hydrique** : elle est préoccupante car elle entraîne une hémodilution susceptible d'aggraver une éventuelle anémie. Cette rétention hydrique s'associe par ailleurs à un risque accru de décompensation cardiaque chez les sujets prédisposés.
- **sur le plan hépatique** : la sécurité d'emploi semble excellente au vu des études cliniques et de la pharmacovigilance sur plus de deux millions de patients traités aux Etats-Unis. Cependant, il est préférable de surveiller le taux des transaminases hépatiques de façon régulière, au moins pendant la

première année de traitement. Il faut arrêter le traitement si le taux d'ALAT dépasse à deux reprises trois fois la limite supérieure des normes.

- **une légère élévation des taux de cholestérol total, LDL et HDL** mais sans modification du rapport LDL/HDL.

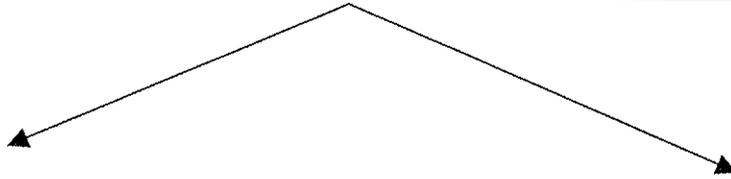
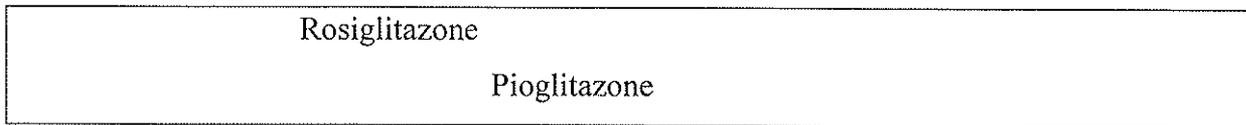
#### **c. Les contre-indications**

- **une hypersensibilité** à la pioglitazone ou à la rosiglitazone
- **une insuffisance cardiaque** ou des antécédents d'insuffisance cardiaque ( du fait de la rétention hydrique)
- **une insuffisance hépatique** : il ne faut pas instaurer de traitement par glitazones chez des patients ayant des enzymes hépatiques élevées (ALAT > 2.5 fois la limite supérieure de la normale)
- **le risque d'interactions médicamenteuses** paraît relativement limité puisque la pioglitazone et la rosiglitazone sont surtout métabolisées par le cytochrome CYP2C8, un isoforme non impliqué de façon majoritaire dans le métabolisme de la plupart des autres médicaments
- **la grossesse et l'allaitement**
- **l'association avec l'insuline.**

#### **d. Posologie**

Les TZD ne peuvent pas être prescrite en monothérapie.

Elles sont prescrites uniquement en association avec un hypoglycémiant oral lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.



En association  
avec la Metformine  
(uniquement chez  
les patients obèses).

En association  
avec un SH chez  
les patients  
intolérants à la  
Metformine

*Pioglitazone* **ACTOS®** : 15 à 30 mg par jour (une prise par jour).

*Rosiglitazone* **AVANDIA®** : 4 à 8 mg par jour (une prise par jour).

#### Conditions de prescription et de délivrance

Les TZD sont des médicaments :

► de **prescription initiale réservée aux spécialistes** en endocrinologie et maladies métaboliques ; le renouvellement n'est pas restreint.

► soumis à une **surveillance particulière** pendant le traitement :

- surveillance hématologique (NFS)
- surveillance hépatique (enzymes hépatiques)
- surveillance cardiovasculaire.

Avant l'instauration du traitement, il faut procéder au **dosage des enzymes hépatiques**. Après l'instauration du traitement, il faudra faire un dosage tous les deux mois pendant un an et périodiquement après.

#### **e. Les avantages des TZD**

► Outre les effets spécifiques sur la glycémie, les TZD améliorent d'autres paramètres classiquement associés au syndrome d'insulinorésistance :

- \* une diminution des triglycérides
- \* une diminution de la masse abdominale
- \* une réduction de la stéatose hépatique
- \* une correction de l'hyperinsulinisme
- \* une augmentation du taux de cholestérol HDL
- \* une diminution de certains marqueurs inflammatoires, de la microalbumineuse.

➤ Par ailleurs, l'instauration du traitement en une seule prise par jour permet d'augmenter l'observance thérapeutique.

➤ l'absence d'élimination rénale autorise l'utilisation de cette classe thérapeutique chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée ou chez le sujet âgé.

➤ Une meilleure tolérance subjective, notamment sur le plan digestif ( contrairement à la Metformine).

➤ L'absence de risque d'hypoglycémie grave (contrairement au SH).

### Conclusion

Les TZD semblent donner des résultats intéressants mais l'on ne connaît rien de leur tolérance au long cours. Il faut par ailleurs demeurer prudents quant à l'éventuelle toxicité hépatique et l'évolution pondérale qui doit rester stable à long terme.

## **4. Le benfluorex MEDIATOR®: traitement adjuvant**

### **a. Mode d'action**

Analogue à celui des biguanides, le benfluorex limite l'absorption intestinale et la synthèse endogène des triglycérides. Il permet une diminution de la glycémie post-prandiale surtout. Cependant, le benfluorex n'entraîne aucun risque hypoglycémique, ni aucun risque d'acidose lactique. Le benfluorex est indiqué comme traitement adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale.

### **b. Effets secondaires**

Le benfluorex est en général très bien tolérés. Les effets indésirables se limitent à :

- des troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhées, gastralgies.
- une somnolence.

### **c. Contre-indications**

- Pancréatite
- Insuffisance rénale
- Grossesse et allaitement.

### **d. Posologie**

Une posologie d'augmentation progressive permet d'éviter la survenue d'effets secondaires :

- la première semaine  $\Rightarrow$  1 comprimé le soir
- la deuxième semaine  $\Rightarrow$  1 comprimé midi et soir
- la troisième semaine  $\Rightarrow$  1 comprimé matin, midi et soir.

## **C. Les nouvelles perspectives thérapeutiques**

### **1. Les inhibiteurs des tyrosines phosphatases**

Les protéines tyrosines phosphatases agissent en physiologie comme inhibiteurs de la signalisation de l'insuline en déphosphorylant le récepteur de l'insuline et en limitant de cette manière l'intensité et la durée du signal émis par l'insuline dans les tissus cibles.

Une augmentation de l'expression et de l'activité de phosphatases a été observée dans le muscle et le tissu adipeux de patients obèses et diabétiques de type 2 ; cette activation participe à la pathogénie de l'insulinorésistance.

Ainsi l'inhibition de l'activité des phosphatases apparaît donc comme une stratégie intéressante pour améliorer l'action de l'insuline au cours du diabète de type 2.

Le **vanadium** est un inhibiteur non spécifique des phosphatases qui minent un certain nombre d'effets métabolique de l'insuline. Il a été utilisé avec succès comme agent antidiabétique

dans des modèles animaux d'insulinorésistance et de diabète et dans quelques essais cliniques chez l'homme.

## **2. Le glucagon-like-peptide-1: GLP-1**

Le glucose ingéré par voie orale entraîne une insulinosécrétion supérieure à celle induite par la même quantité de glucose adonnée par voie intraveineuse. C'est l'effet incrétine de certaines hormones intestinales qui potentialisent l'insulinosécrétion par le glucose.

Il existe deux facteurs incrétones :

- le GIP (gastric inhibitory polypeptide) : il est sécrété par les cellules duodénales endocrines K après absorption de glucose ou de lipides et potentialisent l'insulinosécrétion induite par le glucose.
- le GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) : il en résulte de la maturation du gène du proglucagon dans les cellules intestinales L. Le GLP-1 potentialisent l'insulinosécrétion en se fixant à un récepteur couplé aux protéines G sur les cellules  $\beta$  du pancréas. Le GLP-1 stimule aussi la biosynthèse de l'insuline, l'inhibition de la sécrétion du glucagon, le ralentissement de la vidange gastrique et l'induction d'un état de satiété.

Administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, le GLP-1 normalise par glycémie à jeun et post-prandiale chez les diabétiques de type 2 déséquilibrés, principalement en améliorant la fonction de la cellule  $\beta$  et en inhibant la sécrétion de glucagon.

Le GLP-1 est un peptide fragile rapidement dégradé dans la circulation par réaction enzymatique. Son intérêt thérapeutique est donc limité par la nécessité de l'utilisation de perfusions et/ou d'injections répétées. Ainsi, afin d'éviter ce problème, des chercheurs ont mis au point des analogues du GLP-1 résistant à la dégradation enzymatique.

Les analogues du GLP-1 sont donc une nouvelle thérapie prometteuse dans le traitement du diabète de type 2 : ils agissent vite , potentialisent l'insulinosécrétion induite par le glucose sans risque d'hypoglycémie et pourraient stimuler l'insulinosécrétion des diabétiques résistant aux sulfamides. Par ailleurs, ce sont les premières molécules insulines sécrétagogues capables en théorie de stimuler la croissance des cellules B.

### **3. Autres alternatives**

\* **Les métaglinides** : le natéglinide est un insulinosécrétagogue développé pour contrôler l'hyperglycémie post-prandiale ; il est actuellement en essai clinique de phase III aux Etats-Unis et en Europe.

\* **La thérapie génique** : la recherche s'est focalisée sur la possibilité d'optimiser la réponse insulinaire du pancréas au glucose puisque la détérioration de la fonction  $\beta$  insulaire est le principal déterminant de la dégradation de l'équilibre glycémique au cours du DT2.

\* **Les inhibiteurs du glucagon**

#### **Conclusion**

Les agents anti-diabétiques oraux actuellement disponibles pour le traitement du DT2 sont incapables de maintenir l'euglycémie à long terme chez tous les patients. Il est donc nécessaire de découvrir de nouvelles molécules plus efficaces : ainsi le développement d'analogues du GLP-1, d'insulinosécrétagogues (natéglinide...) les TZD semble prometteur pour lutter contre l'insulinorésistance et améliorer le captage périphérique du glucose.

## **III. L'INSULINE**

### **A- Généralités**

Ultime recours, quand les mesures hygiéno-diététiques, l'exercice physique et l'association de différents antidiabétiques oraux, le traitement par l'insuline déclenche souvent une réaction d'incompréhension et de révolte de la personne concernée.

Depuis sa découverte, l'insuline a connu de nombreuses modifications notamment la mise au point d'insuline d'action lente appelée NPH alors que l'hormone naturelle n'a qu'une action courte de quelques heures.

Par ailleurs, les travaux des généticiens ont permis de fabriquer de l'insuline non plus à partir d'animaux mais de bactéries et de levures : ces insulines biosynthétiques ont alors des

caractéristiques qui procurent des possibilités supplémentaires de traitement. Cependant, l'insuline doit encore être administrée en injections.

### **1. Structure**

L'insuline est composée de deux chaînes peptidiques liées entre elles par deux ponts disulfure. Elle est synthétisée sous forme de prohormone : la **proinsuline**, qui contient outre les chaînes A et B, un peptide inactif qui relie ces deux chaînes. Au cours de la maturation de l'insuline, le **peptide C** est clivé par réaction enzymatique. Six molécules d'insuline ainsi formées se lient à un atome de zinc. L'ensemble est stocké au sein de granules à partir desquels la sécrétion se fera selon deux modes : basale d'une part et adaptée aux besoins d'autre part.

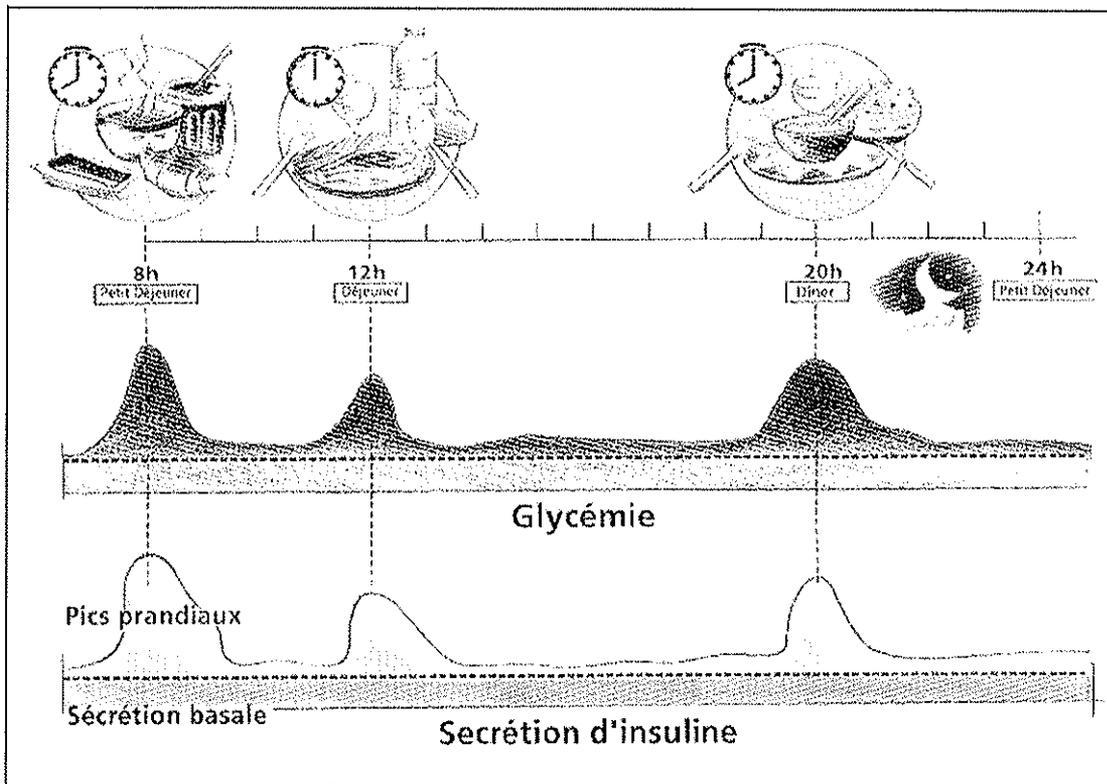
### **2. L'insuline du sujet non-diabétique**

Un sujet non diabétique est doté d'un pancréas qui sécrète de l'insuline toute la journée et toute la nuit. Cette sécrétion régulière se produit toutes les 12 minutes. Les cellules  $\beta$  de Langerhans produisent ainsi une quantité d'insuline appelée sécrétion basale.

Lors de l'alimentation, l'apport de glucides provoque une production supplémentaire est d'environ une unité d'insuline pour 5 à 7 g de sucre. À l'inverse, lorsque l'individu arrête son alimentation ou fait un exercice physique, la sécrétion d'insuline diminue. Ainsi, un sujet non diabétique adapte constamment son taux d'insuline à ses besoins. Rien ne doit être prévu, tout est automatique.

Le but idéal de l'insulinothérapie chez les diabétiques dont le pancréas ne produit plus d'insuline est de reproduire ce profil.

Figure : La sécrétion d'insuline chez la personne non diabétique.



### 3. L'insulinorequérance

La définition du diabète insulinorequérant ou insulino-nécessitant est clinique : il s'agit d'un DT2 sans tendance spontanée à la cétose, échappant un traitement oral maximale, après au moins deux ans d'évolution.

\* L'échappement au traitement par les antidiabétiques oraux : il survient le plus souvent après au moins 10 ans d'évolution, parfois même davantage.

\* Le traitement oral maximum atteint : il signifie l'association à dose maximale, d'un sulfamide de deux génération (glibenclamide à 15 mg/jour) et de biguanides (metformine à 2550 mg/jour).

\* L'absence de facteurs diabétogènes surajoutés : la certitude de l'échec n'est possible qu'après une réévaluation du régime et en l'absence d'un facteur intercurrent de décompensation.

Les recommandations de l'ANAES, en terme de mise à l'insuline, sont les suivantes :  
« l'indication d'une insulinothérapie est donc recommandée lorsque l'HbA1c (hémoglobine glyquée) est supérieure à 8% sur deux contrôles successifs sous l'association de sulfamides/metformine à posologie optimale ».

## **B. Les différentes variétés d'insuline**

L'utilisation d'un bon schéma insulinothérapique commence par la connaissance des différentes variétés d'insuline.

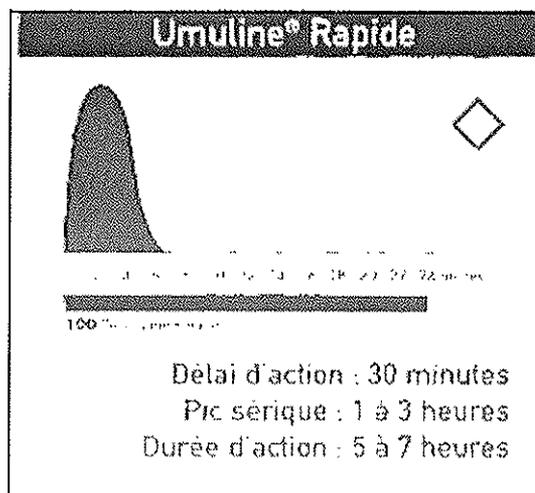
Dans la pratique, les insulines se différencient entre elles par le **délai** et la **durée de leur action** .

De façon schématique, on distingue :

- les insulines dites « **rapides** » : IR
- les insulines dites « **retard** ».

### **1. Les insulines « rapides »**

Elles se présentent sous la forme de solutions qui commencent à agir 20 à 30 minutes après l'injection voire 15 minutes pour lispro. Le plateau d'activité dure 1 à 4 heures, alors que la durée totale de l'action est de l'ordre de 6 à 8 heures.



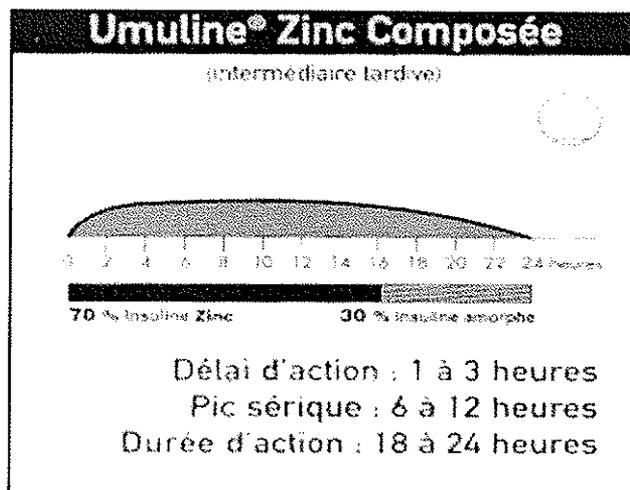
## 2. Les insulines « retard »

Elles se présentent sous forme de suspensions injectables dont l'effet prolongé est obtenu par addition de protamine ou de zinc dans des proportions variables. On distingue les insulines intermédiaires, lentes et ultra-lentes.

### a. Les insulines intermédiaires

Elles agissent une heure après l'injection avec un plateau d'action de 5 à 10 heures et une durée totale d'action de l'ordre de 12 heures. Elles peuvent être monophasiques ou biphasiques.

\* monophasiques : elles comprennent les insulines combinées au zinc et/ou à la protamine :

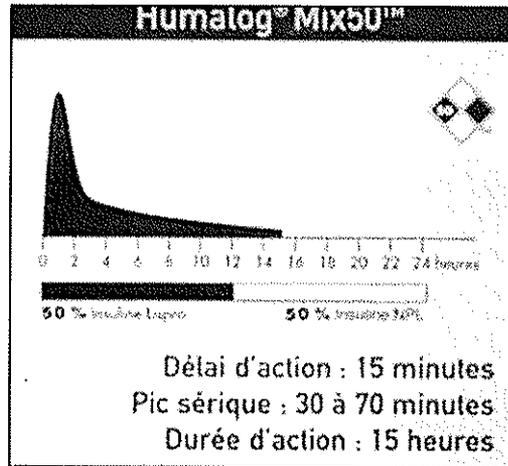


● insuline-protamine : la combinaison insuline-protamine donne une forme cristalline, c'est l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedom) les préparations NPH contiennent de l'insuline et de la protamine en quantités telles qu'il y ait cristallisation complète, sans excès de l'une par rapport à l'autre. On parle alors

d'insuline « isophane ». elles peuvent être associées à une insuline rapide.

● insuline zinc : le zinc permet la polymérisation de l'insuline. On distingue deux états de polymérisation : l'état amorphe et l'état cristallisé. La résorption de la combinaison insuline-zinc dépend de cet état physique. L'état amorphe conduit à une insuline intermédiaire ; l'état cristallisé, à une insuline d'action plus prolongée.

\* biphasiques : elles associent une insuline rapide à une insuline intermédiaire monophasique en proportions variables : 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50. l'insuline ordinaire permet de compenser la lenteur d'action des insulines retard.



### **b. Les insulines lentes : IL**

Elles ont une durée d'action de l'ordre de 24 heures et sont constituées par :

- Les insulines-zinc sous la forme cristallisée.
- La triple association insuline protamine zinc. Ici la protamine est en excès ; l'addition d'insuline ordinaire n'est donc pas possible.

### **c. Les insulines ultra-lentes : IUL**

Elles agissent en 2 à 4 heures et ont une durée totale d'action comprise entre 24 et 36 heures.

Il s'agit uniquement d'insuline à base de zinc. Cette variété d'insuline est surtout destinée à remplacer la sécrétion basale d'insuline à distance des repas.

## **3. Les précautions particulières de conservation**

### **Avant utilisation**

Il faut conserver l'insuline à une température comprise entre 2° et 8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière et des rayons solaires. Il faut également éviter tout risque de contamination.

### Après la première utilisation

Il faut conserver l'insuline à température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière. La cartouche ou la seringue pré-remplie doivent être utilisées dans un **délai d'un mois** après ouverture.

## **4. Les dispositifs d'injections**

### **a. Les seringues**

Pendant des décennies, le matériel d'injection de l'insuline a été représenté par les seules seringues, d'abord en verre puis jetables, remplies au moment de l'injection. Elles sont encore utilisées aujourd'hui pour l'administration de certaines insulines d'action intermédiaires et prolongée, représentées en flacon.

### **b. Les stylos à insulines**

L'acceptabilité du traitement par injections est devenue bien meilleure depuis l'avènement des stylos à insuline.

La simplification de la procédure (suppression du remplissage de la seringue) et l'allègement du matériel ont apporté un plus grand confort et ont sensiblement amélioré la qualité de vie des diabétiques, surtout aux ayants une vie active.

Le stylo à insuline se compose généralement de trois parties :

- un corps de stylo qui présente à l'avant le support de l'aiguille,
- un réservoir à insuline où se loge la cartouche à insuline,
- un bouton poussoir situé à l'arrière du stylo, pour programmer la dose à injecter.

On distingue plusieurs catégories de stylos selon la plus grande dose délivrée en une seule poussée et la plus petite dose à injecter :

- certains stylos délivrent en une seule fois moins de 40 unités,
- d'autres peuvent délivrer en une seule fois plus de 40 unités.

- La plus petite dose mesurée est soit de 2 unités soit d'une unité selon le modèle.

Pour tous ces stylos, l'insuline est conditionnée dans des cartouches pré-remplies de 150 à 300 unités.

### **c. Les pompes externes ou portables**

Ce sont des appareils qui assurent un **débit de base** et permettent des bolus au moment des repas. Ce dispositif est principalement utilisé dans le traitement des **diabètes instables** car il permet d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

La voie utilisée est la voie **sous-cutanée**.

Les pompes externes sont composées d'un moteur qui pousse un piston de façon permanente, ce qui vide progressivement le réservoir d'insuline.

Les bolus sont administrés en accélérant le moteur grâce à un bouton ou à une molette.

## **5. L'injection**

La durée d'action peut varier chez le même patient et d'un patient à l'autre en fonction de nombreux facteurs : lieu d'injection, activité physique, température locale, profondeur d'injection...

### **a. Les différentes voies d'injection**

\* **la voie sous-cutanée** : c'est la voie habituelle d'administration. L'insuline est injectée sous la peau, en général plusieurs fois par jour, de préférence une quinzaine de minutes avant un repas pour l'insuline ordinaire (ou rapide). L'analogue de l'insuline humaine (HUMALOG®) obtenue par inversion des acides aminés proline et lysine de l'insuline (lispro) doit être administré juste avant le repas à cause de la très grande rapidité d'action.

\* **la voie intra-musculaire**(IM) : bien que possible, elle est très peu utilisée car le délai d'action est variable.

\* **la voie intra-veineuse** (IV) : elle ne concerne que l'insuline rapide ou ordinaire. C'est la voie utilisée en cas d'urgence (injection « flash »). Elle permet également une perfusion d'insuline (pousse-seringue électrique).

\* **la voie pulmonaire** : l'insuline introduite par les alvéoles pénètre dans le sang. Mais l'absorption de l'insuline nécessite des facilitateurs d'absorption irritants. La voie pulmonaire constitue une alternative intéressante à la voie sous-cutanée ou péritonéale : sa grande surface (140 m<sup>2</sup>) très vascularisée est en fait une voie d'absorption de choix. Cependant, la tolérance pulmonaire à long terme n'est pas assez documentée. L'insuline inhalée a un profil d'action intermédiaire entre la lispro et l'insuline rapide humaine.

#### **b. Les sites d'injection**

Les plus utilisés sont les **cuisses**, l'**abdomen**, les **bras** et les **fesses**. Il est important de faire l'injection dans une partie du corps qui ne soit pas le siège d'une activité musculaire intense dans la période suivant l'administration. En effet, ceci peut augmenter la vitesse de résorption de l'insuline par vasodilatation du tissu sous-cutané et majorer le risque d'hypoglycémie.

Par ailleurs, la vitesse de résorption est fonction du site d'injection de **l'épaisseur du tissu sous-cutané** et de la **profondeur de l'injection** :

- elle est rapide si l'injection est faite dans l'abdomen
- elle est intermédiaire dans le bras
- elle est lente dans la cuisse.

#### **Conseiller :**

❖ de décaler chaque injection de quelques centimètres de la précédente au sein d'une même zone d'injection, afin d'éviter la survenue de lipodystrophies pouvant perturber la résorption de l'insuline.

❖ de ne pas pincer la peau avant l'injection sauf si le panicule adipeux est insuffisant ce qui est rare dans le DT2.

❖ de rester sur la même région du corps pour le même horaire d'injection (exemple : injecter toujours dans la paroi abdominale le matin et dans les cuisses le soir).

### **c. L'injection**

La pratique de l'injection nécessite le respect des règles fondamentales suivantes :

- Toujours se laver les mains avant l'injection.
- Identifier l'insuline (nom, date de première utilisation et date de péremption).
- Agiter le stylo ou la seringue pré-remplie de haut en bas au moins dix fois jusqu'à ce que le liquide apparaisse blanc, homogène et opaque (phase d'homogénéisation qui n'est pas nécessaire pour l'IR).

S'il s'agit d'un flacon :

- il faut désinfecter le bouchon du flacon à l'alcool et laisser l'alcool sécher.
- Le patient doit d'abord injecter l'air correspondant à la dose d'insuline souhaitée dans le flacon de l'insuline lente, intermédiaire ou rapide.
- ensuite, il retire la seringue sans prélever puis dans un deuxième temps, il prélève l'insuline rapide, puis dans un troisième temps reprend le flacon d'insuline lente et prélève la dose exacte d'insuline correspondante.
- Les mélanges utilisant des insulines zinc doivent être injectés de façon extemporanée (il ne faut pas les préparer longtemps à l'avance).

S'il s'agit de seringues pré-remplies :

- l'injection sera à 90°, si l'épaisseur du panicule adipeux est importante à 45° si le pli cutané est rapide de façon à éviter toute injection dans le muscle.
- au cours d'une injection, il faut injecter lentement, attendre 5 à 8 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau, puis la retirer doucement (on évite ainsi la perte d'insuline).
- la sélection de la dose se fait en tournant le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre ; chaque palier (« clic ») correspond à 2 unités et chaque tour complet du capuchon correspond à 20 unités.

Pour vérifier la dose sélectionnée, il suffit d'additionner la dose indiquée sur le capuchon et celle indiquée sur le bouton poussoir.

### **Conduite à tenir en cas d'oubli de l'injection :**

☆ Surveiller attentivement la glycémie capillaire et les urines dans les heures qui suivent.

☆ Si l'on s'en rend compte :

- près de l'oubli : faire l'injection
- loin de l'oubli : avancer l'injection suivante

L'attitude à avoir dépend du schéma thérapeutique. Dans tous les cas, conseiller au patient de se mettre en rapport avec le médecin.

## **6. Les schémas thérapeutiques**

Plusieurs schémas peuvent être envisagés pour atteindre le meilleur équilibre glycémique. Le schéma thérapeutique se décide au cas par cas, en évaluant l'objectif glycémique à atteindre selon la compréhension et l'éducation du malade, son mode de vie, l'acceptabilité du diabète...

### **➤ Schéma à une injection par jour**

Théoriquement, l'injection d'insuline lente ou ultra-lente effectuée le matin avant le petit déjeuner permet de maintenir la glycémie des 24 heures. Dans la pratique, c'est un schéma peu satisfaisant car il permet difficilement d'obtenir une normoglycémie tout au long d'une nyctémère.

Ce schéma à une injection est plus utilisé chez le sujet âgé car il est simple et les valeurs glycémiques à atteindre, puis à maintenir, sont plus hautes que celle du sujet jeune.

### **➤ Schéma à deux injections par jour**

La dose d'insuline intermédiaire injectés le matin avant le petit déjeuner, permet d'obtenir une normoglycémie au cours d'une partie de la journée. La dose d'insuline intermédiaire injectée

le soir avant le repas permet une normoglycémie au cours de la nuit. C'est un schéma plus satisfaisant que le précédent; il est intéressant pour un patient diabétique qui a besoin d'une infirmière à domicile.

### ➤ Schéma à trois injections par jour

Il est qualifié de « **basal bolus** » car il cherche à reproduire l'insulinosécrétion physiologique (mode basal et sécrétions déclenchées par les repas).

Soit : - une IR avant le petit déjeuner  
+ une IR avant le déjeuner  
+ un mélange IR + insuline intermédiaire avant le dîner.

OU

- une IR + IL avant le petit déjeuner  
+ une IR avant le déjeuner  
+ une IR + IL avant le dîner.

### ➤ Schéma à quatre injections par jour

Au lieu de faire une seule injection le soir avant le dîner, l'insuline rapide est administré avant le dîner et l'insuline intermédiaire, au coucher.

Ces deux derniers schémas sont envisagés plutôt chez des sujets pouvant s'auto surveiller et éduqués au niveau thérapeutique.

### Les règles d'adaptation posologique

Les doses ne sont augmentées que tous les 2 ou 3 jours en cas d'hyperglycémie persistante et baissée dès le lendemain en cas d'hypoglycémie sauf si un événement occasionnel (activité physique...) entre en compte.

### ● Pour les insulines intermédiaires

L'injection du soir détermine l'équilibre de la nuit et du lendemain matin, l'injection du matin détermine l'équilibre de la journée.

### ● Pour les insulines rapides

Les doses sont adaptées en fonction de la glycémie présente, de l'importance du repas qui suit et de l'activité physique. Une injection d'insuline rapide doit toujours être suivie d'un repas.

Chaque schéma doit être déterminé au cas par cas et l'adaptation régulière des doses, basée sur une auto-surveillance optimale, permet un meilleur équilibre.

## **7. Les effets secondaires**

- **L'hypoglycémie** : c'est l'effet secondaire le plus fréquent, dû soit à un excès d'apport insulinaire, soit à une diminution des besoins.
- **Les lipodystrophies** : ce sont des anomalies du tissu adipeux sous-cutané qui peuvent apparaître à l'endroit de l'injection. Elles sont dues à l'administration répétée d'insuline au même site.
- **Les allergies** : exceptionnelles, elles se manifestent par des rougeurs, un œdème et une chaleur au point d'injection.

### Conclusion

L'insulinothérapie n'est pas utilisée en première intention car elle majore le risque d'hypoglycémie et la prise de poids. Cependant, elle reste le seul traitement en cas de grossesse, de décompensations métaboliques aiguës, de pathologies respiratoires aiguës (embolie, pneumopathies infectieuses...), d'une corticothérapie, de pathologies cardiovasculaires aiguës (AVC, IDM...). Elle est réservée aux diabétiques mal équilibrés par un traitement oral maximal et suppose une auto-surveillance accrue et une éducation diabétique

du malade de manière à optimiser l'adaptation posologique. Ainsi le patient diabétique devra tenir à jour un carnet d'auto-contrôle qui sera très utile pour l'adaptation des doses d'insuline de façon à éviter l'hyperglycémie.

## **IV. Stratégie thérapeutique**

La stratégie thérapeutique a comme objectif d'atteindre puis de maintenir un bon contrôle glycémique, défini par la valeur de HbA1c (taux optimal < ou = à 6,5 %), mesuré tous les 3 à 4 mois.

### **1. La première étape**

Elle repose sur la promulgation de conseils individualisés pour une diététique et une activité physique appropriées, sans médications hypoglycémiantes associées.

Le premier objectif chez le diabétique de type 2 est la réduction pondérale. L'hygiène alimentaire et l'hygiène de vie est toujours à réévaluer quelque soit le niveau thérapeutique.

### **2. La deuxième étape**

Après échec ou effet incomplet du respect des règles hygiéno-diététiques, les anti-diabétiques oraux entrent en scène. En effet, l'observance médiocre du traitement hygiéno-diététique est expliquent que la grande majorité des patients, relève dans un délai variable, de la prescription d'hypoglycémiantes oraux.

La monothérapie initiale repose sur l'évaluation au cas par cas du rapport bénéfiques/inconvénients des différentes indications possibles.

En cas de surpoids, en première intention : la metformine sera indiquée.

En l'absence de surpoids, en première intention : les sulfamides sont prescrits à une dose minimale efficace.

En cas de glycémies post-prandiale élevées : le Glucor® peut suffire, si ce n'est pas le cas, on rajoutera un sulfamide ou un biguanide.

### 3. La troisième étape

Une bithérapie associant les deux classes d'hypoglycémifiants est prescrite en cas d'échec primaire ou secondaire de la monothérapie orale initiale.

Avant l'instauration d'une bi thérapie, il convient d'avoir majoré la posologie de la monothérapie jusqu'à la dose optimale, à savoir la dose maximale de l'AMM, sous réserve de tolérance.

Le traitement oral maximal est : 3 comprimés/jour de sulfamides  
+ 3 comprimés/jour de biguanide  
+/- Glucor®

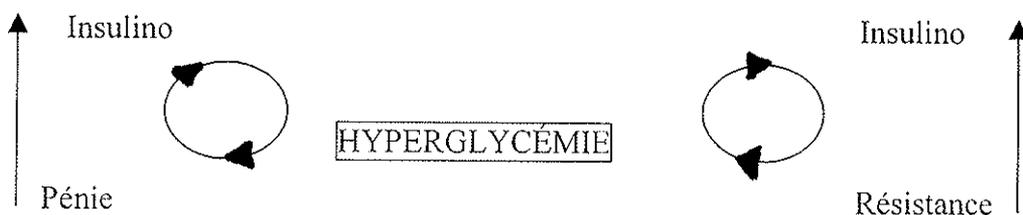
### 4. La quatrième étape

Ultime étape, elle peut être :

⇒ transitoire : dans le but de restaurer l'efficacité du traitement oral en cas de facteur transitoire intercurrent de déséquilibre.

⇒ définitive : en cas d'insulinorequérance.

Le but de cette stratégie thérapeutique est de rompre le cercle vicieux de la glucotoxicité :



## **TROISIEME PARTIE**

### **LE CONSEIL DU PHARMACIEN**

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement ne permet pas de guérir le diabète mais de retarder la survenue des complications par une réduction de l'hyperglycémie. Ainsi, et du fait de son caractère chronique, on peut dire que l'éducation du patient diabétique est la pierre angulaire du traitement de tous les diabétiques dans la mesure où son but est d'éviter ou de retarder la survenue des complications.

En effet, éduquer le patient à la prise en charge de sa maladie c'est :

- améliorer l'observance du traitement pharmacologique et non pharmacologique
- favoriser la réduction pondérale
- assurer un meilleur contrôle glycémique par une autosurveillance optimale.

Nous allons donc nous intéresser à tous ces éléments nécessaires à un meilleur contrôle de l'hyperglycémie responsable de tous les maux.

## **I. Le dépistage : élément primordial**

L'ampleur épidémiologique est telle que le meilleur moyen d'agir en terme de prévention passe par un dépistage systématique des sujets dits à risques.

Nous allons nous attacher à décrire les méthodes de diagnostic et de dépistage du DT2 ainsi que les caractéristiques des sujets à risques.

### **1. Les sujets dits à risques**

Il faut penser au DT2 devant :

- . les patients de **plus de 45 ans**
- . tous les patients et quelque soit leur âge, quand il existe :

- **un contexte clinique évocateur de diabète :**

- des signes cliniques d'hyperglycémie : polyurie(nocturne), polydipsie, asthénie, amaigrissement
- une pathologie pouvant être rapportée au DT2 : rétinopathie, néphropathie, neuropathie, infections récidivantes : cutanées, candidose génitale ou buccale,
- une affection diabétogène (pancréatique, hépatique, endocrinienne)

- **un facteur de risque de survenue d'un DT2 :**

- un ou plusieurs diabétiques dans la famille
- une surcharge pondérale (surtout androïde) avec un indice de masse corporelle supérieur à 27kg/m<sup>2</sup>
- des épisodes d'hyperglycémie transitoire (thérapeutique, état anxigène, grossesse)

- des antécédents obstétricaux : enfant de poids de naissance supérieur à 4 kg à terme, malformation congénitale, avortement spontané, mort in utero.
- **un contexte de risque cardiovasculaire** : un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, dyslipidémie, tabagisme ...

Le dépistage prend toute son importance dans la mesure où un diabétique sur deux s'ignore et où la survenue des complications est fonction de la durée d'exposition à l'hyperglycémie.

## 2. Le diagnostic

Le diagnostic biologique du DT2 nécessite la mise en évidence d'une hyperglycémie franche et constatée au moins à deux reprises.

La glycémie peut être dosée :

► **à jeun** : elle est le critère diagnostique le plus fiable et ne varie pas avec l'âge. Une glycémie à jeun ( au moins 8 heures )  $\geq 1.26$  g/l ou 7 mmol/l vérifiée à **deux reprises** signe un diabète.

Dans le diabète franc, insulino-dépendant ou non, les valeurs au moment du diagnostic sont le plus souvent supérieures à 1.80 g/l ou 2 g/L et peuvent atteindre 3 à 4 g/l, voire davantage.

► **en période post-prandiale** : elle varie avec l'âge, augmentant environ de 0.10 g/l par décennie après 40 ans. Par ailleurs, cette glycémie varie en fonction de la teneur en glucides du repas, du moment de la journée, du délai qui sépare la prise alimentaire et le prélèvement sanguin.

La glycémie post-prandiale est un critère peu scientifique mais très utile en pratique pour la surveillance du DT2.

► **après une HGPO (HyperGlycémie Provoquée par voie Orale)** : elle consiste à faire absorber chez un adulte **75 g de glucose** dans 250 à 300 ml d'eau après 12 heures de jeûne chez un sujet :

- au repos, non stressé,
- loin de toute maladie intercurrente,

- n'ayant pas fumé depuis la veille au soir et durant le test,
- et dont l'alimentation contenait au moins 250 à 300 g de glucides dans les trois jours au moins qui précèdent l'examen.

Toute glycémie  $\geq 2$  g/l signe un diabète.

Par ailleurs, la recherche d'une glycosurie associée le plus souvent à la recherche d'une cétonurie avec des bandelettes réactives est nécessaire. En effet, elle confirme l'hyperglycémie et atteste de la profondeur de la carence en insuline et de l'urgence nécessaire pour le traitement s'il y a de l'acétone.

En résumé :

Glycémie à jeun	$\geq$	1.26 g/l (ou 7 mmol/l)
Au moins 8 heures de jeûne		vérifiée à deux reprises

Pour affirmer le diagnostic, il faut éliminer toute cause extra-diabétique susceptible d'expliquer le déséquilibre :

- une infection : dentaire, sinusienne, vésiculaire, urinaire
- une pathologie pancréatique : cancer, pancréatite
- une thérapeutique hyperglycémiante : corticoïdes,..
- un syndrome dépressif, une situation anxiogène
- une maladie intercurrente : tuberculose, maladie de Horton, lymphome....

## **II. Les règles hygiéno-diététiques**

Les mesures hygiéno-diététiques, la réduction pondérale, l'équilibre alimentaire et l'augmentation de l'activité physique constituent la base incontournable du traitement.

Elles reposent sur trois points essentiels :

- la diététique
- l'activité physique
- l'arrêt du tabac.

Avant toute prescription diététique, il faut réaliser un enquête alimentaire pour chaque patient.

Elle permet, en effet, de connaître les habitudes nutritionnelles et les goûts du patient .

L'enquête alimentaire est souvent réalisée sur trois jours .

### **1. La diététique :**

C'est la première étape non pharmacologique du traitement.

La diététique doit être acceptable pour être suivi au long cours : en effet les objectifs doivent rester réalistes.

Elle doit être équilibrée, normoglycémique et normolipidique pour répondre aux besoins de l'organisme.

L'alimentation du diabétique devra répondre aux quatre objectifs définis dans les recommandations de l'association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) :

- ▶ assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté à chaque cas ;
- ▶ éviter ou minimiser les fluctuations glycémiques ;
- ▶ participer au contrôle des facteurs de risque ;
- ▶ aider à réduire l'évolution des complications microvasculaires et macrovasculaires.

Une journée équilibrée comporte trois repas : petit déjeuner, déjeuner et dîner avec éventuellement un ou plusieurs collations pour calmer les fringales.

L'équilibre du repas associe :

- du pain à chaque repas
- un produit laitier
- un plat de légumes
- un fruit
- de l'eau.

Nous allons donc nous intéresser à ces aliments qui composent le repas mais surtout aux matières premières que sont les lipides et les glucides. Nous montrerons aussi l'intérêt des fibres dans la diététique du patient diabétique.

#### a. Les lipides

Communément appelés graisses, ils représentent la plus grande source d'énergie pour l'organisme : **1 g de lipides apporte 9 kilocalories.**

Ils sont stockés très facilement ce qui explique la facilité de prendre du poids quand les graisses sont consommées en excès.

D'origine animale ou végétale, les graisses peuvent être :

- **visibles** : elles sont représentées par les produits qui servent à cuisiner ou à tartiner: saindoux, beurre, graisse d'oie, margarine, huile, sauce vinaigrette...
- **cachées** : elles sont inclus dans l'aliment naturellement ou rajoutées :charcuterie, fromage, mouton, agneau, bœuf, porc, canard, olives, avocat, fruits oléagineux...

La prescription diététique conseille un apport **hypolipidique** : les lipides ne doivent représenter que **30 à 35 %** de l'apport énergétique total.

Ainsi, pour contrôler son apport en graisses, conseiller :

- d'augmenter la fréquence de consommation en **poissons** et **viandes maigres** (volailles), en **yaourt, fromage blanc de 0 à 20 %** (pour remplacer le fromage)
- de diminuer bien sûr les quantités de viande et de fromage
- d'éviter d'associer plusieurs aliments riches en graisses dans un même repas : charcuterie, entrecôtes, frites...
- de choisir des modes de cuisson et un matériel adapté :cuisson à la vapeur, grillé, à l'eau, papillotes... ; pour agrémenter ajouter des épices et aromates. Par ailleurs, la meilleure graisse pour cuire la viande est celle qu'elle contient déjà.

#### Végétales ou animales ?

Les matières grasses d'origine animale sont riches en acides gras saturés ou « mauvaises graisses » qui ont tendance à élever les taux de cholestérol.

Les matières grasses d'origine végétale contiennent des acides gras mono-insaturés ou poly-insaturés et de la vitamine E bénéfiques.

Il faut donc privilégier les matières grasses d'origine végétale et modérer l'apport en graisses d'origine animale car le diabète est souvent associé à une hypercholestérolémie et/ou une hypertriglycéridémie.

### Les produits allégés en graisses ?

Les yaourts naturels à 0 % ne sont pas utiles car les yaourts ordinaires n'apportent que 1 g de lipides par pot. Certaines spécialités laitières, yaourts à la grecque, yaourt au lait de brebis, sont des laits fermentés 10 % de matière grasse sur le poids total :

un pot = 10 g de lipides.

Les fromages allégés diminuent l'apport en lipides mais la quantité réelle de matière grasse n'est pas toujours indiquée.

Quant aux assaisonnements et préparations salées allégées en graisse apportent certes moins de lipides mais ils en contiennent encore beaucoup !!!

Même allégées, il faut contrôler la quantité de matières grasses consommées.

### **b. Les glucides**

Les glucides représentent le carburant **essentiel** pour l'organisme :

**1 g de glucides apportent 4 kilocalories.**

On les trouve sous deux formes :

- les glucides complexes (amidon) : ce sont les féculents : pains, céréales, viennoiseries, biscuits, pommes de terre, légumes secs (lentilles, haricots blancs, fèves...), châtaignes, tapioca, manioc...
- les glucides simples : sucre de table (saccharose) et produits sucrés (miel, confiture, bonbons, chocolat...), fruits, légumes verts, lait et laitages...

L'apport glucidique **régulier, journalier** et à **chaque repas** revêt un caractère impératif : l'apport glucidique minimum est de **120 g par jour**.

Les glucides sont indispensables pour une bonne régularisation de la glycémie, et pour éviter les sensations de faim et les fringales. ; en revanche une consommation excessive entraînerait une prise de poids et un déséquilibre glycémique.

Tous les aliments contenant des glucides augmentent la glycémie de façon différente, c'est ce que l'on appelle l'**index glycémique**. Cet index peut varier selon les individus et seule une autosurveillance glycémique optimale permet de vérifier l'effet hyperglycémiant.

On peut établir une classification des aliments selon l'index glycémique :

- **très hyperglycémiant** : pommes de terre, céréales, saccharose, bonbons, confiture, pain, biscotte
- **moyennement hyperglycémiant** : banane, pâtes, riz, raisins, chocolat, pâtisseries...
- **peu hyperglycémiant** : pomme, orange, gâteaux, légumes secs...

### Les produits allégés en sucre ?

Pour remplacer le sucre, il existe de nombreux produits de substitution : ce sont les édulcorants de synthèse : aspartame CANDEREL®, saccharine SUCREDULCOR®, acésulfame de potassium...

Ces édulcorants apportent le goût sucré sans les kilocalories et sans influence sur la glycémie.

Les autres substituts du sucre :

- le fructose
- les polyols : sorbitol, maltitol, xylitol

remplacent le sucre et donnent une saveur sucrée, avec le même apport calorique.

Cependant, ils sont moins hyperglycémiant que le saccharose.

Les polyols peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux s'ils sont consommés à fortes doses.

Quelques exemples :

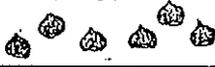
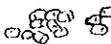
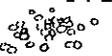
- les sodas light n'apportent pas de glucides donc pas de calories
- le chocolat allégé a le même pouvoir calorique que le chocolat standard car les lipides sont toujours présents et très souvent en quantité supérieure.

Il faut donc bien lire l'étiquetage des produits allégés et tenir compte de l'apport glucidique dans la ration alimentaire.

Il faudra aussi privilégier les glucides complexes et réduire les sucres simples.

Pour varier les repas et consommer régulièrement à chaque repas sa ration glucidique, il est important pour le patient de connaître les équivalences glucidiques (système d'échanges alimentaire pour obtenir une même quantité de glucides).

## Tableau des équivalences glucidiques

<p>100 g de FECULENTS</p> <p>=</p> <p>20 g GLUCIDES (sucres)</p> <p>=</p>  <p>2 pommes de terre de la taille d'1 oeuf</p> <p>elles peuvent être remplacées par :</p>	 <p><b>RIZ</b></p> <p>25 g pesés crus</p> <p>2 cuillères à soupe</p>	<p>cuit - 100 g</p> <p>4 cuillères à soupe</p>	
	 <p><b>PATES</b></p> <p>25 g pesés crus</p> <p>2 cuillères à soupe</p>	<p>cuites - 100 g</p> <p>4 cuillères à soupe</p>	
	 <p><b>SEMOULE</b></p> <p>25 g pesés crus</p> <p>3 cuillères à soupe</p>	<p>cuites - 100 g</p> <p>4 cuillères à soupe</p>	
	 <p><b>FARINE</b></p> <p>25 g pesés crus</p> <p>3 cuillères à soupe</p>	<p>OU</p> <p>6 châtaignes ( 60 g )</p> 	
	 <p>40 g DE PAIN ou 1/6 DE BAGUETTE</p>	 <p>25 g</p> <p>6 cuillères à soupe</p>	<p>OU</p>  <p>BISCOTTES 4</p>
	<p><b>LEGUMES SECS</b> ( lentilles , haricots blancs , pois cassés )</p> <p>35 g pesés crus</p> <p>2 cuillères à soupe</p>	<p>cuits - 100 g</p> <p>4 cuillères à soupe</p>	<p>100 g maïs cuit</p> <p>4 cuillères à soupe</p> 
	<p>160 g PETITS POIS CUITS</p> <p>8 cuillères à soupe</p> 	<p>60 g FRITES * 1 quinzaine</p> 	<p>40 g CHIPS * 1 quarantaine</p> 
		<p>120 g PUREE</p> <p>4 cuillères à soupe</p> 	

### c. Les fibres

Les fibres constituent une partie non digestible des végétaux.

On distingue :

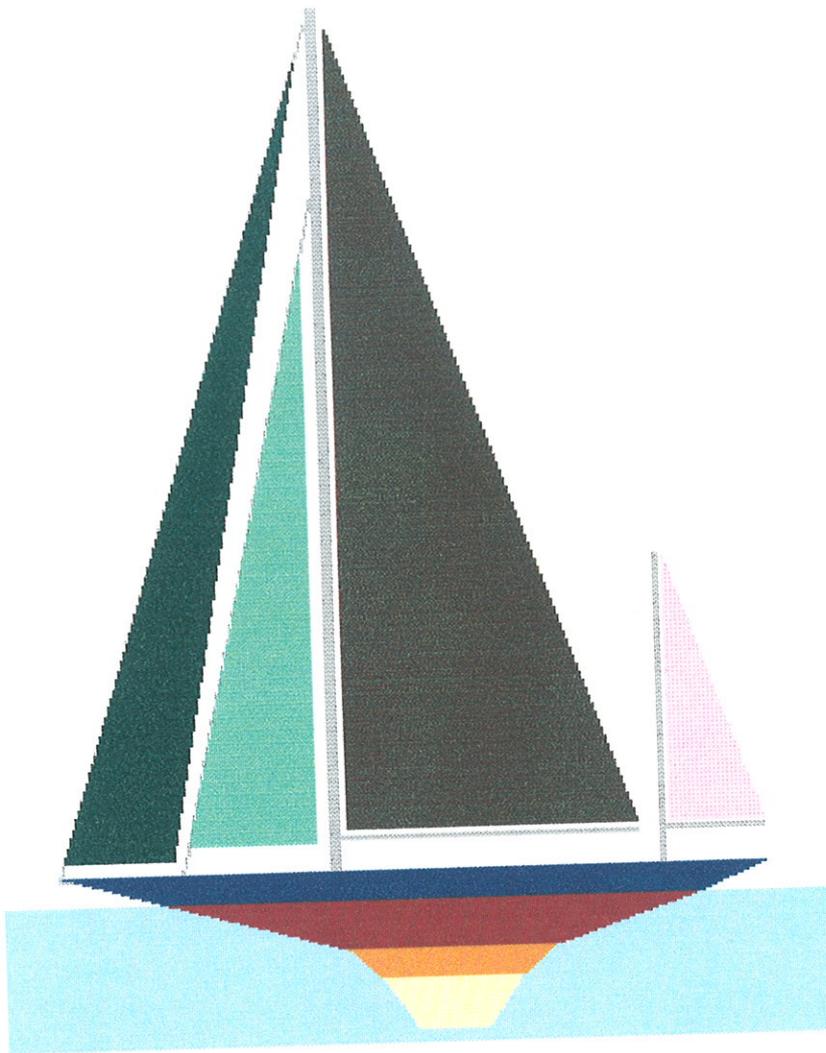
- les fibres **solubles** : pectines, guar ; elles sont contenues dans les fruits, les légumes secs, et les céréales complètes,
- les fibres **insolubles** : hémicellulose ; elles sont contenues dans les légumes verts surtout.

Les fibres solubles sont plus efficaces sur la glycémie que les fibres insolubles.

A fortes doses, elles amortissent la montée glycémique post-prandiale alors que les fibres insolubles agissent sur le transit colique.

On conseille donc la consommation régulière de fibres régulièrement : **30 g par jour**, car elles :

- favorisent le transit intestinal
- contribuent à une diminution de la sensation de faim
- diminuent l'hyperglycémie post-prandiale.



L'ancien symbole de la pyramide a été remplacé par le « **bateau alimentaire de référence** » : chacune de ses parties est proportionnelle aux quantités journalières conseillées pour couvrir les besoins nutritionnels en chaque catégories d'aliments :

- la coque représente les viandes, poissons et œufs en rouge ; les produits laitiers en bleu,
- la quille jaune et orange représente les lipides
- la grande voile marron les produits céréaliers, féculents, ...
- la petite voile rose symbolise les sucres simples,
- les deux focs vert représentent les fruits et légumes, les fibres et vitamines...

le bateau navigue sur une eau abondante, la seule boisson indispensable : on conseille de boire 1.5 litre par jour au minimum.

## Conclusion

L'éducation diététique est souvent mise en place en milieu hospitalier par les diététiciennes du service d'endocrinologie.

A l'hôpital du Cluzeau, les patients sont conviés à des cours de diététique où sont abordés tous les éléments relatifs à un bon équilibre alimentaire : *reconnaître les graisses, les équivalences glucidiques, les glucides indispensables...*

Ces cours ont lieu dans le service avec tous les malades. Parallèlement à cela, les patients sont aussi pris en charge de façon individuelle au cours d'entretiens avec la diététicienne et l'infirmière.

Ainsi, il appartient aux médecins et aux pharmaciens de prendre le relai de cette éducation dans la vie quotidienne du patient diabétique.

Les objectifs diététiques sont difficiles à atteindre et pour obtenir la meilleure compliance, il ne faut pas oublier qu'« **il est interdit d'interdire** ».

## **2. L'arrêt du tabac**

Le tabac est un facteur indépendant de risque cardiovasculaire chez le sujet diabétique comme le non-diabétique. La plupart des recommandations insistent sur l'importance de l'arrêt du tabac pour la prévention cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2. Par ailleurs, le tabagisme serait également un facteur de risque d'évolution de la néphropathie chez le sujet diabétique de type 2.

L'arrêt du tabac est donc un objectif prioritaire dans l'amélioration de l'hygiène de vie du patient.

Le pharmacien doit donc encourager le patient diabétique au sevrage tabagique en lui proposant :

- plusieurs méthodes de substitution nicotinique (patches, gommes, comprimés)
- une thérapie de groupe
- la consultation d'un spécialiste du sevrage nicotinique.

### **3. La pratique d'une activité physique**

Elle est un atout majeur du traitement car :

- elle améliore l'**insulinosensibilité**,
- elle favorise un meilleur **équilibre glycémique** et un meilleur **profil lipidique**
- elle entraîne aussi une **baisse tensionnelle** et une réduction pondérale.

Pratiquée régulièrement à raison de trois fois par semaine et à type d'endurance, elle peut être :

- **modérée** : à type de marche, on peut la conseiller à tous les patients
- **d'endurance** : jogging, natation, randonnées, cyclisme... : ce sont les plus recommandées
- **avec un effort brutal** : squash, sprints, haltérophilie... : elles sont à déconseiller chez le sujet cardiovasculaire
- **potentiellement dangereuses** : plongée sous-marine, deltaplane, boxe, alpinisme : elles sont à déconseiller en général chez tous les patients.

### **III. L'optimisation de l'autosurveillance**

Une autosurveillance glycémique étroite et continue est le meilleur outil :

- dans le **maintien d'un équilibre glycémique parfait** : elle renseigne sur l'influence des médicaments, de l'exercice physique, de l'alimentation
- dans la **prévention des hypoglycémies** : on connaît ainsi la cinétique de résorption de l'insuline injectée.

Ainsi, nous allons nous intéresser aux moyens dont dispose le patient diabétique pour réaliser cette autosurveillance ainsi que le rythme de surveillance à adopter.

## A. Le matériel

### 1. Les bandelettes urinaires

éventuelle cétose diabétique avant que ne se constitue une acido-cétose.

#### Quand l'utiliser ?

- l'autosurveillance urinaire n'est pas à négliger : en effet, elle permet de dépister une lors d'une hyperglycémie élevée ou d'une affection intercurrente, l'analyse **urinaire** s'avère **complémentaire pour diagnostiquer une éventuelle cétose**
- **chez un sujet âgé traité par régime seul, la surveillance des urines à jeun et après les repas peut constituer un système de surveillance** suffisant.

L'analyse urinaire s'effectue à l'aide de bandelettes réactives : KETO-DIASTIX®, KETODIABUR®. Il suffit de placer la bandelette sous le jet d'urine et de comparer la couleur obtenue après un temps suffisant (qu'il faut absolument respecter) à celle de la gamme placée sur le flacon.

### 2. Les appareils autopiqueurs

Les autopiqueurs les plus récents permettent de régler la profondeur de la piqûre de façon individuelle en fonction de l'épaisseur et de la qualité de la peau des doigts, c'est le cas du SOFTCLIX de Roche Diagnostics.

Il faut choisir les aiguilles les plus fines et changer systématiquement l'aiguille après chaque piqûre.

Un appareil autopiqueur bien réglé ne fait pas mal.

### **3. Les lecteurs de glycémie**

Tous les appareils actuels sur le marché français ont été testés par les autorités sanitaires : ils ont une précision de +/- 20 %.

Certains privilégient la rapidité, simplicité, portabilité comme l'Euroflash ( Lifescan) ou Precision (Medisense).

D'autres, au contraire, sont plus sophistiqués et comportent même une fonction carnet de surveillance ( Glucotrend Premium)

#### **Première utilisation d'un lecteur de glycémie, l'exemple du GLUCOTREND 2 :**

- mise en place des piles
- saisie de la date et de l'heure
- mise en marche
- calibration du lecteur : dans chaque flacon de bandelettes, il est fourni une puce de codage qu'il faut changer à chaque ouverture d'un nouveau flacon de bandelettes.
- mesure de la glycémie :
  - 1. appareil éteint, il faut insérer la bandelette dans le sens des flèches jusqu'à la butée**
  - 2. mettre en marche l'appareil et comparer le code qui s'affiche sur l'écran avec celui du flacon de bandelettes**
  - 3. le symbole d'une bandelette et d'une goutte de sang clignote.**

Une bonne mesure de la glycémie nécessite au préalable un prélèvement capillaire de qualité :

## Préparation



**1** Laver les mains à l'eau chaude pour faciliter la circulation.

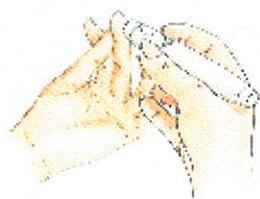


Rincer et essuyer soigneusement



**2** Masser le doigt, la main dirigée vers le bas pour stimuler la circulation.

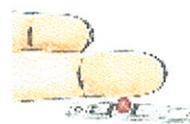
## Prélèvement



**3** Piquer le bord externe d'un doigt. La circulation y est plus active et la peau y est moins sensible.



**4** Presser doucement la pulpe du doigt pour aider la goutte à se former.



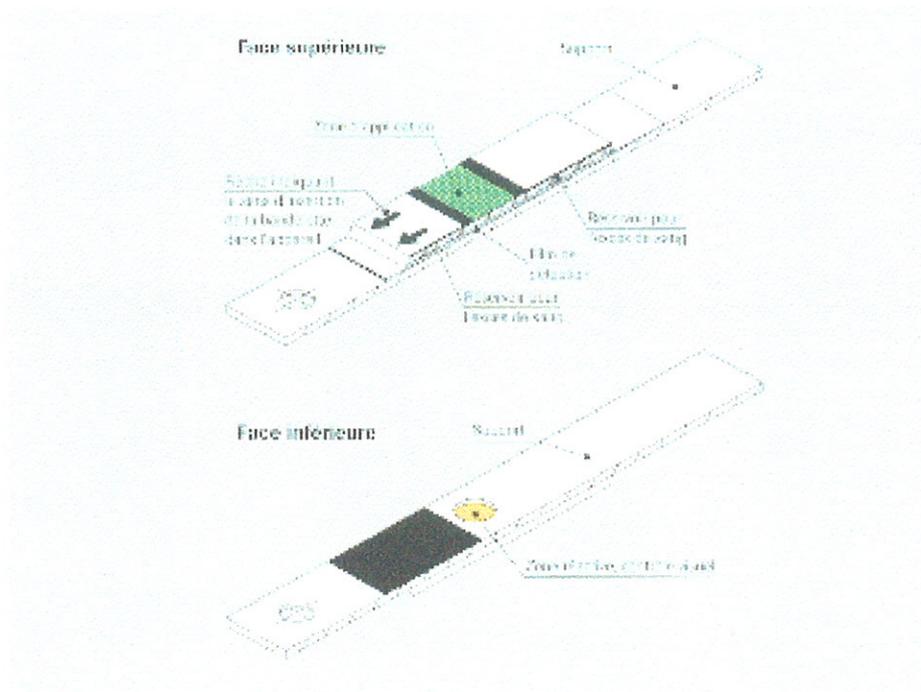
**5** Déposer la goutte sur la bandelette

Une fois le prélèvement effectué, on dépose la goutte sur la bandelette en dehors de l'appareil ou sur la bandelette déjà insérée dans l'appareil.

Le dépôt de la goutte de sang doit se faire dans un temps défini par le type d'appareil utilisé.

Si le volume de sang déposé sur la bandelette est trop faible, un message d'erreur s'affiche sur l'écran.

## Structure de la bandelette :



La zone d'application consiste en un filet protecteur vert qui recouvre les deux couches du film de détection.

L'application du sang déclenche la réaction et ensuite la coloration.

La bandelette réactive comporte un réservoir destiné à recueillir l'excès de sang.

Tous les composants sont fixés sur un support de plastique blanc.

Le principe de mesure s'appuie sur la transformation du glucose par la **glucose-dye-oxdoréductase** en présence d'un indicateur coloré qui entraîne le changement de couleur de la zone réactive.

L'appareil mesure l'intensité de la réaction colorée par **reflectométrie** sur la face inférieure de la bandelette et transforme le résultat photométrique en une valeur de glycémie qui s'affiche à l'écran.

Deux solutions de contrôle sont fournies pour vérifier le bon fonctionnement du système notamment :

- lors de l'ouverture d'une nouvelle boîte de bandelettes
- lors du remplacement des piles
- après nettoyage du lecteur de glycémie
- en cas de résultat inattendu.

## **B. Le rythme de surveillance**

### **1. Chez un diabétique de type 2 non-insulinorequérant :**

Il n'existe pas de modèle mais ne se contrôler qu'au réveil à jeun ou le soir avant le dîner est insuffisant.

Un bon contrôle s'intéresse à tous les moments de la journée : ainsi, on conseille de faire des contrôles tous les jours à des moments différents de façon à connaître au mieux son profil glycémique sur une journée et de juger de l'influence du traitement, de l'activité physique et de l'équilibre alimentaire.

### **2. Chez un diabétique de type 2 insulinorequérant :**

La surveillance doit se faire :

→ **pratiquement toujours** : à jeun pour juger de l'insuline du soir

au coucher pour juger de l'utilité de prendre une collation pour éviter une hypoglycémie nocturne

→ **souvent** en période post-prandiale : la glycémie témoigne de la concordance entre l'effet de l'insuline rapide injectée et le contenu glucidique de ce repas. Elle est indispensable pour adapter logiquement l'insuline rapide

→ **à d'autres moments de la journée** en fonction du schéma thérapeutique choisi et du type d'insuline.

En plus des contrôles habituels, il est très utile de contrôler sa glycémie :

- avant de prendre le volant
- avant et après un effort physique
- en cas de circonstances de repas ou d'activités inhabituelles
- au cours d'affections intercurrentes.

### **3. Pour tous les diabétiques :**

La tenue d'un carnet de surveillance est primordial. Pourquoi ? le patient y notera les différentes mesures de sa glycémie ainsi que les événements de sa vie quotidienne (repas, sorties, apéritifs, loisirs, efforts, épisodes pathologiques) qui sont indispensables pour mieux cerner son profil glycémique, ajuster son traitement (insulinothérapie surtout...) et améliorer sa qualité de vie.

## **IV. L'HYPOGLYCEMIE**

Le malaise hypoglycémique est un problème fréquent chez le diabétique de type 2 insulino-requérant bien qu'il puisse survenir avec certains antidiabétiques oraux ( les SH notamment ) .

### **A. Les mécanismes de l'hypoglycémie**

Le cerveau ne se nourrit pratiquement que de glucose ( environ 100g par jour ). D'autres tissus, comme les muscles, peuvent utiliser pour leur énergie, en l'absence de glucose, d'autres substrats : les corps gras . Chez le sujet non diabétique, toute baisse de glycémie entraîne d'abord un arrêt de la sécrétion d'insuline, puis rapidement une décharge hormonale ( glucagon, adrénaline, hormone de croissance, cortisol ) faisant monter la glycémie.

Ce mécanisme entraîne une libération de glucose stocké dans le foie ( il en contient environ 50 à 100g ). Ainsi, la glycémie remonte à un taux normal. En cas d'hypoglycémies répétées, le cerveau s'adapte à la faible quantité de glucose disponible et de ce fait ne réagit que pour des taux de glycémie encore plus bas que d'habitude.

Il s'agit d'un phénomène de désensibilisation, un véritable cercle vicieux : l'hypoglycémie désensibilise le cerveau donc atténue les symptômes, empêche le re-sucrage précoce et favorise de ce fait le retour des hypoglycémies.

Chez le diabétique, les mécanismes hormonaux de défense fonctionnent moins bien et ce pour deux raisons :

- l'insuline, présente dans le sang, provient d'une quantité fixe (celle de l'injection) et non d'une régulation interne de l'organisme.
- certaines des hormones hyperglycémiantes comme le glucagon sont moins bien sécrétées au fil du temps.

### **Les causes de l'hypoglycémie**

Les hypoglycémies peuvent être dues à :

- un repas sauté ou insuffisamment riche en glucides
- un exercice physique imprévu ou trop important
- une dose d'insuline trop forte
- une injection dans des zones où l'insuline se résorbe de façon anarchique (lipodystrophie) ou plus rapidement (injection trop profonde en intra-musculaire)
- une consommation d'alcool sans absorption conjointe de glucides
- l'émotion
- l'absorption concomitante d'un médicament qui augmente l'effet hypoglycémiant des sulfamides par exemple : connaître ceux qui causent ou favorisent les hypoglycémies est très important pour la prévention de ces dernières.

L'hypoglycémie est toujours plus grave que l'hyperglycémie (même si les complications diabétiques sont dues à l'hyperglycémie) : il est impératif de la corriger sans délai. Elle est grave chez le sujet âgé, chez les sujets ayant des problèmes cardiaques et en cas de prise excessive d'alcool....

### **Les symptômes de l'hypoglycémie**

Certains symptômes sont annonciateurs d'une hypoglycémie : ils varient peu chez un même individu par contre il existe une grande variabilité interindividuelle :

- signes neurovégétatifs : une sensation de faim impérieuse,  
une pâleur,  
des tremblements, des sueurs  
une tachycardie,

► signes de neurogluopénie : le cerveau est le premier à souffrir de l'hypoglycémie, on peut observer :

- une asthénie intense
- un ralentissement intellectuel
- des troubles de l'élocution
- une vision trouble
- des troubles du comportement
- des symptômes neurologiques (paralysie faciale, hémiplégie...)
- une perte de connaissance, comas, convulsions.

Dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique de type 2, il faut lui apprendre à reconnaître les **prodromes d'une hypoglycémie**. En effet, il est judicieux de conseiller un **contrôle** glycémique dès l'apparition du moindre petit symptôme suggérant une hypoglycémie : ainsi, le patient apprendra à reconnaître les signes annonciateurs de son hypoglycémie.

### **B. Conduite à tenir en cas d'hypoglycémie**

Au cours d'une hypoglycémie, le patient peut donc être conscient ou pas. Ainsi, l'information de l'entourage du patient est aussi importante que celle du patient lui-même.

Considérons le cas où le patient est **conscient**, il faut :

- ◆ **arrêter** toute activité et s'asseoir. Si le patient est en voiture, il faut qu'il se gare le plus rapidement possible.
- ◆ **re-sucrer** : le sujet diabétique doit toujours avoir du sucre sur lui : 15 g de sucre suffisent à remonter la glycémie de 0.5 g/l environ.

Ces 15 g de sucre peuvent être apportés par : **3 sucres**, 3 bonbons  
ou **3 biscottes**  
un **verre de boisson gazeuse sucrée**  
un **jus de fruit**.

Leur pouvoir hyperglycémiant est important et plus rapide que le chocolat ou les fruits.

♦ **confirmer l'hypoglycémie** : il faut toujours faire une glycémie capillaire après avoir pris du sucre bien sûr. La prise de sucre, en effet, ne fausse pas la glycémie car celle-ci ne s'élève qu'au bout de 15 min environ. Les symptômes ne commencent à disparaître qu'après 10 à 15 min : c'est pourquoi il ne faut pas re-sucrer si les symptômes persistent encore juste après le re-sucrage. Un excès de sucre entraînerait une hyperglycémie prolongée qui déséquilibrerait le diabète.

♦ **procéder à un nouveau contrôle** : environ 20 à 30 min plus tard. Si la glycémie n'est pas revenue à la normale, il faut reprendre 10 à 20 g de sucre. Ce deuxième re-sucrage peut se faire à partir de produits sucrés comme pour le premier ou de produits plus consistants comme le pain

♦ **faire un troisième contrôle glycémique** : 1 à 2 heures après l'épisode initial.

Le patient est **inconscient**, son entourage doit alors intervenir :

♦ **ne pas chercher à faire avaler** du sucre ou quoique ce soit d'autre : l'aliment risquerait de ne pas être avalé et de passer au contraire dans les voies respiratoires.

♦ **faire une injection de glucagon** : le patient diabétique doit avoir chez lui, conservés au réfrigérateur, au moins deux nécessaires à injection. Il faut d'ailleurs conseiller au patient de vérifier la date de péremption régulièrement.

La glycémie remonte 10 min après l'injection.

♦ **renforcer la correction glycémique** : au réveil, on donnera au patient du sucre par voie orale. En effet, le glucagon agit très vite mais la glycémie peut rechuter en quelques minutes seulement.

## C. **La prévention de l'hypoglycémie**

### 1. **Une surveillance glycémique accrue**

L'auto-surveillance doit être augmentée avant un effort, un dîner inhabituellement tardif, avant de monter en voiture, en milieu de nuit.

### 2. **Eliminer les hypoglycémies nocturnes**

Une hypoglycémie nocturne peut être suspectée par :

- une **glycémie à jeun** souvent normale voire **basse**,
- la présence d'une faible quantité d'**acétone** dans les urines du matin avec ou sans glycosurie,
- une **migraine** au lever,
- des draps trempés de **sueur**.

Ce sont ces hypoglycémies nocturnes qui désensibilisent le cerveau à l'hypoglycémie, il faudra donc :

\* contrôler la glycémie **au coucher** et prendre une collation si celle-ci est inférieure à 1.4 g/l environ

\* contrôler la glycémie au moins une fois par mois à **3 heures du matin** (moment de la nuit où la glycémie est la plus basse)

\* contrôler la glycémie **au lever** : la glycémie souhaitée est de 0.8 g/l à 1.2 g/l, mais on peut tolérer une glycémie plus haute entre 1 et 1.4 g/l.

### **3. Respecter les règles hygiéno-diététiques**

La ration de glucides doit être prise même si le patient n'a pas faim ou se sent malade. L'alcool pris en dehors des repas peut favoriser l'hypoglycémie.

### **4. Respecter les bonnes conditions d'une injection d'insuline**

Cf « l'insuline ».

### **5. Respecter les règles de prudence**

- Avoir du sucre sur soi : au moins six morceaux
- Informé et sensibiliser son entourage à la maladie
- Avoir une carte de diabétique dans le portefeuille ...

### **Conclusion**

Le risque hypoglycémique est lié au degré de vigilance du patient diabétique mais aussi à la nature de la préparation d'insuline réalisée. Sans systèmes d'insuline auto-régulés (pancréas artificiel ou greffe), il faut axer la prévention sur l'éducation et l'information du patient.

## **V. Le diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel survient, comme nous l'avons précédemment vu, au cours de la grossesse et plus généralement au troisième trimestre.

Il est souvent révélateur d'un DT2 pré-existant à la grossesse mais méconnu jusque-là.

### **1. Comment le dépister ?**

La première étape consiste en la réalisation d'un **test de charge glucosée 50 g**.

Il s'appuie sur l'analyse de la glycémie veineuse, effectuée une heure après l'absorption orale de 50 g de glucose, dont la valeur est considérée anormale lorsqu'elle est supérieure ou égale à **1.4 g/L**. Ce test est sensibilisé lorsqu'il est effectué à **jeun** ; la valeur pathologique alors retenue est située au seuil de **1.30 g/L**.

Lorsque le test de charge glucosée 50 g est **anormal**, un **test de tolérance au glucose** est réalisé avec évaluation de la glycémie horaire durant 3 heures après la prise orale de **100 g de glucose**, pour affirmer le diagnostic.

L'OMS , lui, propose une stratégie en un seul temps : en effet, elle propose d'utiliser le test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (**HGPO**) après absorption orale de **75 g de glucose** avec mesure glycémique pendant deux heures : on parle alors **d'intolérance au glucose** si la glycémie, deux heures après la prise orale est comprise entre **1.4 et 1.99 g/L** et de **diabète gestationnel au-delà de 2 g/L**.

Les moyens de dépistage du DG ne sont pas internationaux.

## 2. Comment le traiter ?

Le traitement repose sur trois éléments :

- les règles hygiéno-diététiques : une alimentation équilibrée, adaptée au statut pondéral de la patiente, permet de répondre à plusieurs objectifs visés chez la femme enceinte. L'alimentation devra apporter **40 à 50 % de glucides** en privilégiant les glucides de faible index glycémique. (cf les conseils diététiques).

L'apport de lipides aussi doit être contrôlé car ils aggravent l'insulinorésistance. Cependant, un régime trop restrictif expose au risque de survenue de cétonurie mais accroît aussi le risque de retard de croissance intra-utérin.

On conseillera également la pratique d'une **activité physique régulière** adaptée à la situation gravidique( marche, natation...)

- l'insulinothérapie : elle est conseillée d'emblée si la glycémie à jeun est supérieure à **1.30 g/L**. Elle doit être rapidement mise en place lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après une à deux semaines, au maximum, d'un suivi correct des règles diététiques.

Le schéma classique d'insulinothérapie au cours du DG comporte l'injection d'une insuline humaine rapide **avant chaque repas** si les glycémies post-prandiales sont élevées et une insuline d'action intermédiaire **le soir** (au dîner ou au coucher) lorsque les glycémies au réveil sont élevées.

- la surveillance glycémique : quotidienne, elle représente un outil indispensable durant la grossesse. Elle doit être poursuivie jusqu'au terme et même en post-partum. Elle implique une éducation des patientes comportant un apprentissage diététique mais aussi le maniement correct des lecteurs de glycémie. (cf « l'auto-surveillance »)

Les glycémies capillaires seront réalisées quotidiennement, à jeun et deux heures après les trois repas.

Les chiffres de glycémie souhaités sont :

à jeun, un taux < **0.90 g/L**

★ en période post-prandiale, un taux < **1.20 g/L**.

L'hyperglycémie post-prandiale expose très fortement au risque de macrosomie fœtale.

### **3. L'après grossesse**

Généralement, la glycémie se **normalise** très vite après l'accouchement, ce qu'il faudra vérifier par une prise de sang dans les trois mois qui suivent.

Le risque de DT2 définitif est effectivement élevé à long terme.

Le maintien d'un **poids normal** et la pratique régulière d'une **activité physique** peuvent nettement réduire ce risque.

## **VI. Le pied diabétique**

Les lésions du pied sont la résultante de trois mécanismes :

- ▶ **vasculaire** (artérite des membres inférieurs)
- ▶ **neurologique** (mal perforant plantaire)
- ▶ **infectieux** (germes anaérobies)

On parle de triade du pied diabétique, ce sont les trois facteurs favorisant le pied diabétique.

**PIED DIABETIQUE = PIED INSENSIBLE**

**DANGER**

## 1. Le dépistage

Le dépistage des patients à risque de lésion ulcérée des pieds repose avant tout sur l'examen clinique. En effet, l'absence de perception du **monofilament** est un important facteur de risque de lésion ulcérée. De même, l'abolition de deux pouls périphériques aux membres inférieurs est un important facteur de risque.

## 2. Comment le prévenir ?

Les deux interventions dont l'efficacité est la mieux établie, visant à réduire l'incidence des lésions ulcérées et des amputations, sont d'une part l'**éducation** des patients les plus exposés à ce risque et d'autre part le **port de semelles** sur mesure ou de chaussures thérapeutiques pour les patients ayant déjà souffert d'une lésion ulcérée.

### a. L'éducation des patients

Quelques moyens simples peuvent permettre de diminuer la fréquence des lésions ulcérées des pieds qui risquent d'aboutir à une amputation chez les diabétiques :

- ★ **Se laver** les pieds tous les jours à l'eau tiède et au savon comme on se lave les mains.
- ★ **Essuyer** minutieusement les pieds, y compris entre les orteils.
- ★ **Limer** toujours droit les ongles, et les ongles incarnés ou épaissis doivent être soignés par une pédicure.
- ★ **Hydrater** pour garder la peau souple à l'aide d'une lotion adoucissante afin d'éviter les zones d'hyperkératose ( facteur prédisposant aux lésions ).
- ★ **Traiter** toute **mycose** débutante.
- ★ **Changer** de chaussettes ou de bas tous les jours, ceux-ci ne doivent être ni trop grands ni trop petits.

★ Porter des chaussettes ou des **bas en laine** ou en **coton**.

★ Choisir des chaussures en **cuir**, à bouts larges, avec un talon de moins de 5 cm. Il faudra conseiller de les acheter en fin de journée.

★ **Eviter de marcher pieds nus**, à l'extérieur comme à l'intérieur.

★ Faire toujours l'**examen des chaussures** à la recherche de craquelures, de cailloux, de clous et autres aspérités pouvant irriter la peau.

★ **Examiner régulièrement les pieds** à la recherche de lésions cutanées débutantes (utiliser un miroir si la vue n'est pas suffisante).

#### **b. Les semelles**

Les chaussures thérapeutiques sont prescrites en cas de **déformations** importantes ou d'antécédents de lésions ulcérées. Elles permettent d'abaisser considérablement les pressions au niveau du pied chez le sujet diabétique, ainsi elles diminuent les zones d'hyperkératose. Ces chaussures ont un effet de **répartition des pressions** qui est bénéfique. Elles doivent être réalisées par un professionnel expérimenté.

#### **c. Prise en charge d'une plaie**

En plus il faut être à jour concernant les vaccinations antitétaniques. Le matériel nécessaire pour traiter une plaie est le suivant :

- nettoyer avec du **sérum** physiologique ;
- appliquer ensuite un désinfectant doux de type **Hexomédine®** ;
- mettre une **compresse** de façon à réaliser un pansement qui ne colle pas
- si la plaie devient douloureuse, inflammatoire et rouge, il faudra absolument consulter le médecin.

Dans tous les cas, il faut rechercher la cause de la plaie.

## **VII. L'observance du traitement**

Certains patients n'ont pas conscience des complications engendrées par l'insulinorésistance et l'hyperglycémie.

Les malades chroniques se lassent souvent de la prise journalière de comprimés ou ont peur des effets secondaires des traitements (prise de poids surtout).

C'est pourquoi, en établissant une relation de confiance avec le patient, le pharmacien deuxième maillon de la chaîne de santé peut détecter une éventuelle prise irrégulière et surtout en connaître les raisons.

Les dates de renouvellements inscrites sur les ordonnances constituent un bon indicateur. Mais, il y a d'autres moyens d'agir :

### **1. Un plan de prise**

La réalisation d'un plan d'administration avec des horaires précis, en indiquant si les spécialités doivent être avalées avant, pendant ou après les repas, favorise la fidélité à la thérapie.

Les piluliers hebdomadaires ou journaliers peuvent être proposés au patient, ils sont souvent utiles.

### **2. Un interrogatoire discret**

Quelques questions suffisent parfois pour déceler une mauvaise observance :

- « vous reste-t-il des comprimés de la précédente ordonnance ? »
- « éprouvez-vous des difficultés à avaler vos comprimés ? »
- « connaissez-vous les horaires de prise ? »
- « éprouvez-vous des effets indésirables provoqués par votre médicament, nausées, rougeurs cutanées... ? ».

Lors de la délivrance, le pharmacien pourra aussi se renseigner sur la fréquence du dosage de la glycémie et sur la mesure de l'hémoglobine glyquée, il vérifie ainsi si le patient se rend bien au laboratoire pour effectuer sa prise de sang.

**Tableau de suivi du patient diabétique à l'officine**

Caractéristiques cliniques du patient							
date de création du dossier							
nom					prénom		
date de naiss.					sexe		
taille					poids		
grossesse					allaitement		
nombre d'enfants					diabète gestationnel		
médecin					spécialité		
médecin					spécialité		
allergie	pollen		aliment		acarien médicament		
Fonction rénale		1-data	2-data	3-data	4-data	Habitudes de vie	
créatinémie (N = 45-106 micromol/l chez F / N = 60-120 micromol/l chez H)							Tabac nombre de cigarettes consommées chaque jour tentative de sevrage
clearance de la créatinine (N = 120-170 ml/min)							Alcool consommation occasionnelle ou régulière nombre de verres consommés chaque jour
protéinurie							Consommation de thé ou de café nombre de tasses consommées chaque jour
hématurie							Consommation d'hypnotiques
infection urinaire						Pratique sportive	
						Idées que se fait le patient de sa maladie	
Fonction hépatique		1-data	2-data	3-data	4-data	Intolérances médicamenteuses/effets indésirables	
ASAT (N < 30 UI/l)							hypoglycémie
ALAT (N < 30 UI/l)							acidose lactique
GGT (N < 37 UI/l)							nausées
PhAL (N = 20 à 80 UI/l)							céphalées
						vertiges	
						brûlures d'estomac	
						rougeurs cutanées	
						constipation	
						toux	
Coagulation sanguine		1-data	2-data	3-data	4-data	Troubles fréquents chez les diabétiques, complications	
IRN / AVK (N = 2 à 4,5)							Mycose
TP / AVK (N = 20 à 35 %)							trouble de la vision
						infection des pieds	
						cataracte	
						mal perforant plantaire	
						glaucome	
						uvéïte	
						conjonctivite	
						parasthésies	
Fonction cardiaque		1-data	2-data	3-data	4-data	Maladies chroniques associées	
Poids							asthme
Pression artérielle							rhumatismes
Fréquence au repos							anxiété
Kaliémie (N = 3,5-4,5 mmol/l)							rhume des foies
						arythmie cardiaque	
						goutte	
Évolution du diabète		1-data	2-data	3-data	4-data		
Glycémie à jeun (N < 5,5 mmol/l)							
Glycémie post-prandiale							
Hb Glycoylsée (N = 4 à 6 %)							
TB (N < 1,71 mmol/l)							
Cholestérol total (N < 5,18 mmol/l)							
HDL cholestérol (N > 1,1 mmol/l chez les H - N > 1,3 mmol/l chez les F)							
Le recueil des informations est la base de tout travail visant à optimiser la prise en charge des patients diabétiques à l'officine. Ces renseignements sont confidentiels, et destinés exclusivement à un usage médical et pharmaceutique. Un tel dossier pharmacologique ne peut être créé qu'avec l'accord du malade. Je soussigné(e) ..... accepte de fournir à mon pharmacien des informations susceptibles d'être utilisées par le corps médical en vue d'améliorer mon traitement.							
Signature du patient .....							
Signature du pharmacien responsable .....							

La tenue de « fiche-clients » par le pharmacien permet d'améliorer le suivi et donc une meilleure prise en charge du patient.

## **IX. Le suivi du patient diabétique à l'exclusion des complications**

Le but du traitement du DT2 est de :

- réduire la mortalité liée au diabète ;
- de prévenir ses manifestations cliniques (diminution de l'acuité visuelle, insuffisance rénale sévère, amputations...)
- et de préserver la qualité de vie des diabétiques.

Pour atteindre les objectifs voulus en terme de contrôle de la glycémie et des facteurs de risque vasculaire, un suivi régulier est nécessaire.

### **1. Surveiller l'hémoglobine glyquée HbA1c**

L'**HbA1c** est la fraction d'hémoglobine glyquée qui est en rapport avec la moyenne des glycémies des **3 derniers mois**.

Selon les recommandations de l'ANAES, la mesure de l'HbA1c est la seule méthode validée par des essais randomisés pour prédire la survenue ou la progression des complications microangiopathiques. L'ANAES souligne que le risque de complications augmente progressivement avec l'HbA1c, sans valeur seuil.

**Le taux d'HbA1c est donc corrélé au risque de complications** car c'est la baisse des glycémies qui diminue le risque de complications et non les médicaments.

L'objectif habituel est d'obtenir une **HbA1c < 6,5 %**.

Si le taux est supérieur à 8 % ou à 8,4 %, on conseille de changer le traitement hypoglycémiant.

La fréquence préconisée de surveillance de l'HbA1c varie selon les recommandations :

- « *au moins deux fois par an, pour les patients ayant atteint les objectifs thérapeutiques et dont les glycémies son stabilisées* » pour l'Association américaine du diabète
- « *tous les 3 à 4 mois* » pour l'Association canadienne du diabète et l'ANAES.

Ainsi, un contrôle du taux d'hémoglobine glyquée (reflet de l'équilibre glycémique des trois derniers mois) permet d'**ajuster le traitement, de prévenir les complications cliniques** liées à la microangiopathie .

## **2. Une autosurveillance de la glycémie**

Cf « l'optimisation de l'autosurveillance »

## **3. Viser une pression artérielle $\leq 140/80$ mm Hg**

Le traitement strict d'une hypertension artérielle est un élément majeur de la prise en charge du diabète de type 2, car il permet de **diminuer** le risque d'apparition ou de **ralentir l'évolution des complications microangiopathiques et cardiovasculaires** du diabète.

Le traitement anti-hypertenseur permet aussi de diminuer la mortalité cardiovasculaire.

L'objectif tensionnel est  $\leq 140$  mm Hg pour la pression artérielle systolique et  $\leq 80$  pour la diastolique.

Les traitements de première intention de l'hypertension artérielle chez les diabétiques de type 2 hypertendus sont :

- **les inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (IEC) : ils ont un effet **protecteur rénal** en plus de leur effet anti-hypertenseur, citons le *captopril* et l'*énalapril* RENITEC®
- **les bêta-bloquants** : notamment l'*aténolol* TENORMINE®, bien qu'ils bloquent les réactions de compensation de l'organisme en cas d'hypoglycémie, on les utilise chez les sujets diabétiques dans la mesure où l'on considère que le patient sait reconnaître les signes d'hypoglycémie mais surtout pour leur effet **cardio-protecteur**.

## **4. Le taux de LDL-cholestérol**

A cholestérolémie égale, le risque d'infarctus du myocarde est plus élevé chez un diabétique de type 2 que chez un non diabétique.

Les recommandations proposent des objectifs de cholestérolémie plus stricts que chez les sujets non diabétiques sans aucune évaluation spécifique aux diabétiques.

La valeur du taux de LDL-cholestérol justifiant de l'instauration d'un traitement médicamenteux varie en fonction du nombre de facteurs de risque associés :

- aucun facteur de risque  $\geq 1,90$  g/L
- un autre facteur de risque  $\geq 1,60$  g/L
- deux autres facteurs de risque ou plus  $\geq 1,30$  g/L.

Il n'y a pas de rythme établi pour un bilan lipidique : la plupart des recommandations conseillent de réaliser le dosage du **cholestérol total**, du **HDL-cholestérol**, du **LDL-cholestérol**, et des **triglycérides une fois par an**.

Le taux de LDL-cholestérol est à privilégier.

### **5. Bilan annuel**

En effet, tous les ans il faut réaliser :

- **un examen vasculaire complet** : périmètre de marche, douleurs, pouls périphériques, recherche de souffles carotidiens, fémoraux, aortiques. On dépiste ainsi une artériopathie oblitérante,
- **un examen cardiologique** : avec la recherche d'une dyspnée, d'une insuffisance cardiaque. On détecte ainsi une coronaropathie .
- **un examen neurologique** : par un interrogatoire sur d'éventuelles douleurs, paresthésies, des malaises au lever, mais aussi avec le monofilament en nylon ou le diapason. On peut dépister une neuropathie végétative ou une polynévrite.
- **un examen bucco-dentaire** pour rechercher tout foyer infectieux qui pourrait déséquilibrer le diabète.

Outre les examens cliniques, il faut aussi réaliser :

- une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie
- un fond d'œil et la mesure de la tension oculaire pour dépister une rétinopathie, un glaucome ou une cataracte
- un électrocardiogramme de repos
- une microalbuminurie des 24 h et une clairance de la créatinine de façon à adapter les posologies ou à détecter une éventuelle néphropathie.

De la même façon, il faudra réévaluer les règles hygiéno-diététiques aussi.

## **X. Cas particuliers de diabète**

### **1. Le diabète de la femme**

Le diabète interfère avec la plupart des étapes de la vie d'une femme de la puberté à la ménopause.

Dans le DT2, nous nous intéresserons à la contraception et à la ménopause essentiellement.

#### *La contraception*

La contraception est importante chez la femme diabétique dans la mesure où toute grossesse doit être programmée.

Les **progestatifs microdosés** représentent la méthode contraceptive de choix, du fait de leur bonne tolérance métabolique et vasculaire. Les oestro-progestatifs en première analyse sont contre-indiqués du fait de leur effet :

- sur la glycémie proportionnel à la dose en éthynyl-estradiol
- sur l'hémostase : le risque thrombotique est aggravé.

Le **stérilet** est aussi une méthode de choix chez une femme ayant déjà eu des enfants.

#### *La ménopause*

Le traitement hormonal de la ménopause n'est pas contre-indiqué chez la femme diabétique. Au contraire, celle-ci a un risque ostéoporotique augmenté.

L'estradiol par voie percutanée ainsi que les progestatifs non androgéniques ou naturels sont dénués d'effets secondaires métaboliques majeurs.

### **2. Le diabète du sujet âgé**

Le sujet âgé est un être fragilisé pour lequel l'essentiel est de **ne pas nuire**.

L'hypoglycémie sévère est à éviter au maximum. Ainsi, il ne faut pas définir d'objectif glycémique trop strict pour éviter l'hypoglycémie et préférer une **insulinothérapie dite de**

**sécurité** (entre 1,50 g/L et 2,50 g/L) qui permet un meilleur confort de vie sans contraintes insupportables.

Il pourra aussi être aidé par une infirmière à domicile, ce qui garantit une surveillance au moins quotidienne. Le seul risque chez le sujet âgé est la survenue d'un **coma hyperosmolaire** suite à une forte hyperglycémie.

### **3. Le diabète au cours d'une maladie ou d'une chirurgie**

Le diabète est déséquilibré et orienté vers l'hyperglycémie et la cétose, et augmente les besoins en insuline. Souvent, l'insuline prend le relais du traitement oral.

Ainsi, il faut renforcer la surveillance glycémique et la cétonurie.

#### *En cas de chirurgie mineure*

Les sulfamides sont maintenus mais les biguanides sont interrompus au moins 24 heures avant et repris dès la reprise de l'alimentation. Si le diabète est insulino-traité, l'insuline de base lente ou intermédiaire est maintenue, généralement à demi-dose, avec une supplémentation en insuline sous-cutanée si la glycémie dépasse 2,5 g/L.

#### *En cas de chirurgie lourde*

Quel que soit le type de diabète, l'insuline est administrée par voie veineuse, le nombre d'unités injectées est adapté toutes les 1 à 2 heures.

## **XI. Diabète et associations**

L'inscription des diabétiques et leurs familles à une association est à encourager : en effet, elles permettent au patient de s'impliquer dans le traitement de sa maladie qu'il comprend mieux . Il n'est plus seul face à sa maladie.

Il ne subit plus : il est acteur dans la prise en charge de sa maladie.

En France, les associations nationales sont :

■ **l'AFD : association française des diabétiques**

**58, rue Alexandre-Dumas, 75011 Paris,**

elle propose également une ligne d'information : **Allô Diabète** ainsi

qu'un site internet [www.afd.asso.fr](http://www.afd.asso.fr)

■ **l'AJD : aide aux jeunes diabétiques**

**17, rue Gazan 75014 Paris**

elle regroupe des pédiatres et des parents d'enfants diabétiques, elle propose des séjours organisés.

■ **l'ALFEDIAM : association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques**

**58, rue Alexandre-Dumas, 75544 Paris Cedex 11,**

Son site internet : [www.alfediam.org](http://www.alfediam.org)

D'autres associations existent, citons : la **LDF : ligue des diabétiques de France**

**37, avenue Norman-Prince,**

**64 000 Pau.**

Cette association a pour but de diffuser des informations médicales : revue *Diabète et Nutrition*, de participer à l'éducation des diabétiques...

*Sites internet : le diabète en ligne*

[www.diabete-France.net](http://www.diabete-France.net)

[www.multimania.com/diabsurf/index.htm](http://www.multimania.com/diabsurf/index.htm)

[www.diabetes.ca](http://www.diabetes.ca)

[www.chbc.qc.ca](http://www.chbc.qc.ca)

Les laboratoires, aussi, ont développé des sites internet, citons :

[www.zoomdiabete.com](http://www.zoomdiabete.com) (Aventis)

## **CONCLUSION**

Ces dernières années sont marquées par une promulgation de l'éducation du patient diabétique. En effet, l'information et au-delà, l'éducation du patient ont montré leur intérêt pour les maladies chroniques dont le diabète.

Les traitements actuels dont on dispose ne permettent pas de traiter la maladie, il faut donc mettre l'accent sur la prévention, et cette prévention passe par l'éducation du patient. Tous les professionnels de santé sont concernés et le sujet patient est le premier acteur de soins. Le pharmacien joue un rôle pivot dans le sens où il ré-explique au patient ce qui lui a déjà été dit à l'hôpital : il est le relais indispensable au patient qui rentre chez lui, seul pour combiner vie quotidienne et diabète.

Citons un exemple pour illustrer les bénéfices d'une éducation bien menée : selon l'étude UKPDS : **un contrôle glycémique optimisé entraîne une diminution de :**

- 25 % des complications microvasculaires
- 16 % d'infarctus du myocarde
- 12 % de toutes les pathologies liées au diabète.

Ainsi, s'impose naturellement, la création de réseaux de prise en charge du patient : ce réseau comprend :

- le personnel hospitalier : médecins, infirmières, diététiciennes
- le pharmacien : il reçoit souvent le patient à sa sortie d'hôpital,
- le médecin traitant du patient : il assure le suivi du patient.

Ces réseaux existent déjà en France : citons le réseau Rédiab dans le Pas-de-Calais.

Les perspectives thérapeutiques étant pour l'instant lointaines, il faut sensibiliser le patient en matière de prévention.

L'avenir va donc dans le sens du développement de ces réseaux de prise en charge où le rôle du pharmacien prend toute son importance, dans la mesure où il connaît le protocole de prise en charge et où il est très proche du patient (il le reçoit au moins une fois par mois pour le renouvellement de l'ordonnance).

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES)  
Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications.  
*Diabetes & métabolism*, 2000, septembre, 26, suppl.5, p. 9-87.
  
- 2- ANDREELLI F, MAUVAIS-JARVIS F  
Physiopathologie du transport du glucose et de sa régulation. *In* : *14ème Symposium international de diabétologie, Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p. 86-104.
  
- 3- ANDREELLI F, MAUVAIS-JARVIS F  
Interaction entre l'insulinorésistance et les anomalies de l'insulinosécrétion au cours du diabète de type 2. *In* : *14ème Symposium international de diabétologie, Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p.118-128.
  
- 4- ATTALI C, VARROUD-VIAL M, SIMON D et al  
Prise en charge des diabétiques de type 2 : en décalage par rapport aux recommandations.  
*La revue du praticien, médecine générale*, 2001, avril, n° 533, p.747-753.
  
- 5- APFELBAUM M, FORRAT C, NILLUS P  
Diététique et nutrition, 4ème édition, Paris : Masson.
  
- 6- BASDEVANT A, LAVILLE M, LEREBOURS E  
Traité de nutrition clinique de l'adulte, Paris : Edition Flammarion Sciences,2001,ESF Com.
  
- 7- BAUDRANT M, RATSIMBAZAFY V, BUXERAUD J  
Stratégies thérapeutiques actuelles dans le diabète de type 2.  
*Les actualités pharmaceutiques*, 2001, n° 394, p. 24-26.

- 8- BERGER W, GRIMM JJ  
Insulinothérapie : Comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline.
- 9- BLICKLE JF  
Traitements oraux du diabète. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-366R-20, 1999, 14 pages.
10. BLICKLE JF, ATTALI JR, BARROU Z et al  
Le diabète du sujet âgé.  
*Diabetes & Metabolism*, 1999, 25, p. 84-93.
- 12- BOUCHE C, HUET D, SOLA A et al  
Le diabète. *In : MedExpress Endocrinologie*, Paris :Estem Edition, 2002, p. 2-35.
- 11- BOUHANICK B, CHARBONNEL B  
Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2.  
*Pratiques médicales et thérapeutiques n°5*, 2000, août-septembre, p. 18-22.
- 13- BOUILLOT S, BUXERAUD J, RATSIMBAZAFY V  
Le diabète de type 2 et sa prise en charge.  
*Les Actualités pharmaceutiques*, 2001, Juin, n°398, p. 29-43.
- 14- CHARBONNEL B, VAGUE P  
L'injection d'insuline.  
*Les Novo poches série éducation*, 22p.
- 15- DELCOURT C, PAPOZ L  
Le diabète et ses complications dans la population française, édition Inserm, 1996, 106 p.
- 16- Diabète : prévenir les lésions graves des pieds.  
*La revue Prescrire*, 2001, 21, (215), p. 204-213.
- 17- Diagnostics du diabète : sur quels critères fonder les décisions thérapeutiques ?  
*La revue Prescrire* 2000, juillet-août, 20 (208), p. 530-537.

- 18- DROUIN P, CHARBONNEL B, BLICKLE JF et al  
Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères.  
Diabètes & Métabolisme, 1999, 25, p. 72-83.
- 19- GODEAN P, HERSON S, PIETTE JC  
Traité de médecine. Troisième édition 1996  
Flammarion médecine sciences.
- 20- GRIMALDI A  
Guide pratique du diabète. (1<sup>ère</sup> édition).  
Paris : Edition la gazette médicale, 1997, 372p.
- 21- GRIMALDI A, HA VAN G, TAUBER JP, MARTINI J  
Le pied du diabétique.  
Les Novo poches série éducation, 24p.
- 22- GUILLAUSSEAU PJ  
Dysfonctionnement insulaire et DT2 : réévaluation.  
Le Journal faxé de l'endocrinologue, 1999, février, Paris.
- 23- GUILLAUSSEAU PJ  
Le Journal Faxé de l'Endocrinologue.  
Diabète de type 2 et auto-immunité anti-îlots, 1999, février, Paris.
- 24- HARTEMANN-HEURTIER A  
Différenciation et dysfonctionnement d'une cellule bêta normale. *In* : 14<sup>ème</sup> Symposium international de diabétologie Synthèse du 17<sup>ème</sup> Congrès de la Fédération internationale du diabète, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p. 9-27.
- 25- La technique pro.  
[en ligne] disponible sur : <http://www.diabetnet.com/la-technique-pro.htm>. [mise à jour le 26 février 2001].
- 26- LASSANDRE S  
Dépistage systématique et prise en charge optimisée du diabète gestationnel : première évaluation au CHU de Limoges, après trois ans de pratique, 142 pages,  
Th. D : Médecine : Limoges : 2001.

- 27- LAVERGNE A, DUBOIS-LAFORGUE D, GIBAULT T et al  
Le diabète, Cœur et Santé, 2001, juillet - août, n° 126.
- 28- LEFORT L, SCHENCKERY J  
Le diabète de type 1.  
Les cahiers pratiques du moniteur des pharmacies, 2001, mai, n° 2398, p.6-14.
- 29- Les médicaments du diabète.  
Actualités et Innovations- Médecine n° 58,1999, mai-juin, p. 21-23.
- 30- L'hypoglycémie : vite !  
[en ligne] disponible sur :<http://www.diabetnet.com/hypoglycémie.htm>. [mise à jour le 26 février 2001].
- 31- MONNIER L, AVIGNON A  
Diététique et hygiène du diabète de type 2.  
La revue du praticien, 1999, 49, p. 40-45.
- 32- LIDOUREN GM, GARD P, RATSIMBAZAFY V  
Prise en charge du diabète de type 1.  
Les Actualités Pharmaceutiques, n°384, 2000, mars, p.30-34.
- 33- MAGNIEN D  
Suivre un patient diabétique.  
Impact pharmacien, 1999, mai, n° 38, p.11-12.
- 34- MOUNIER C  
Physiopathologie de la microangiopathie. *In* : *14ème Symposium international de diabétologie Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p.140-159.
- 35- MOUNIER C  
Les facteurs de risque associés au diabète de type 2 : hypertension artérielle et dyslipidémies. *In* : *14ème Symposium international de diabétologie, Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p. 203-216.
- 36- Nouvelles attitudes dans le diabète de type 2. Atteindre les objectifs glycémiques tout en améliorant la qualité de vie.  
Dossier de presse, Laboratoires Novo Nordisk, 2001, mars.

- 37- OLIE L  
Le podologue et les soins du pied diabétique. In : BONNEL F, MONNIER L, DELAGOUTTE JP, *Pied et diabète*, 1998, avril, 200 pages.
- 38- PERLEMUTER G  
Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition.  
Edition Estem, 2001-2002, Collection Médicale Line.
- 39- Répaglinide et diabète : pas mieux qu'un sulfamide hypoglycémiant.  
La Revue Prescrire, 2000, septembre, 20 (209), p. 575-578.
- 40- RICORDEAU P, WEILL A, FENDER P ALLEMAND H  
Diabète de type 2 non insulino traité. Vers une meilleure prise en charge des malades.  
Actualités et dossier en santé publique, 2000, Mars, n ° 30, p. 10-13.
- 41- Roche Diagnostics  
GLUCOTREND PLUS®  
Brochure d'information scientifique, 21p.
- 42- SCHEEN AJ  
Le médicament du mois - Répaglinide (NovoNorm®)  
Revue Médicale de Liège, 2001, Juin, 56 (6) : p. 456-459.
- 43- SCHEEN AJ  
Le médicament du mois - Rosiglitazone (Avandia®).  
Revue Médicale de Liège, 2002, Avril, 57 (4), p. 236-239.
- 44- SCHEEN AJ, CHARBONNEL B  
Effets antidiabétiques des thiazolidinediones.  
Méd Thér, 2001, 7, p. 672-679.
- 45- SCHEEN AJ, PAQUOT N  
Le diabète de type 2 : Approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques, Revue Médicale Liège, 1999, 54, p. 659-666.

- 46- SCHEEN AJ, PAQUOT N, LEFEBVRE PJ  
Glucotoxicité et lipotoxicité, deux complices impliqués dans le cercle vicieux du diabète de type 2, *Revue Médicale Liège*, 1999, 54, p. 535-538.
- 47- SCHENCKERY J  
Le diabète de type 2.  
*Les cahiers pratiques du moniteur des pharmacies*, 1999, juin, n° 2311, p.7-14.
- 48- SELAM J, CHARPENTIER G  
Quand le diabète se déséquilibre : hypoglycémie, acétone.  
*Les Novo poches série éducation*, 29p.
- 49- SIRANYAN V  
Les patients sous hypoglycémiant : prise en charge à l'officine. 2ème partie : les patients sous sulfamides hypoglycémiant.  
*Les actualités pharmaceutiques*, 1998, n° 362, p. 38-46.
- 50- Suivre les diabétiques de type 2.  
*La revue Prescrire*, 2001, 21 (217), p.360-371.
- 51- TEISSIER MP  
La néphropathie diabétique. *In* : *14ème Symposium international de diabétologie, Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p. 230-245.
- 52- TEISSIER MP  
Le diabète gestationnel. *In* : *14ème Symposium international de diabétologie, Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p. 344-358.
- 53- TORREMOCHA F  
Macroangiopathie diabétique : l'hypothèse du glucose. *In* : *14ème Symposium international de diabétologie Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p.177-190.

54- TORREMOCHA F

Les troubles trophiques du pied diabétique : épidémiologie, physiopathologie, clinique et traitement. In : *14ème Symposium international de diabétologie, Synthèse du 17ème Congrès de la Fédération internationale du diabète*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, p.261-277.

55- TRAYNARD P, GAGNAYRE R

L'éducation du patient atteint de maladie chronique, l'exemple du diabète. *Actualité et dossier en santé publique*, 2001, septembre, n°36, p. 48-49.

56- TUIL E, GANEM-ALBOU C

Rétinopathie diabétique. In : *Ophthalmologie*, Paris :Edition Estem, 2001-2002, chapitre 14, p.153-160.

57- VIDAL 2002. Le dictionnaire

OVP Édition du Vidal.

# **TABLE DES MATIERES**

SOMMAIRE.....	1
---------------	---

## **PREMIERE PARTIE : DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2**

<b>I. DEFINITION ET CLASSIFICATION.....</b>	<b>9</b>
1.1. Le diabète sucré.....	9
1.2. Critères de diagnostic du diabète sucré.....	10
<b>II. PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>12</b>
2.1. Le diabète de type 1 : DT1.....	12
2.2. Le diabète de type 2 : DT2.....	14
2.2.a. Epidémiologie.....	14
2.2.b. Dysfonction insulaire des cellules bêta.....	15
2.2.b.1. Anomalies de l'insulinosécrétion.....	16
2.2.b.2. Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion.....	16
2.2.b.3. Anomalies quantitatives de l'insulinosécrétion.....	17
2.2.b.4. Anomalies qualitatives des peptides circulants liés à l'insuline.....	17
2.3. Le diabète gestationnel.....	21
2.4. Les diabètes de type MODY.....	22
<b>III. LES COMPLICATIONS.....</b>	<b>23</b>
3.A. Décompensations aiguës.....	23
3.A.1. Le coma acido-cétosique.....	23
3.A.2. Le coma hyperosmolaire.....	24
3.A.3. L'acidose lactique.....	25
3.A.4. L'hypoglycémie.....	26
3.B. Les complications chroniques.....	27
3.B.1. La microangiopathie.....	27
3.B.1.a. La rétinopathie diabétique.....	28

3.B.1.b. La néphropathie diabétique.....	29
3.B.1.c. La neuropathie.....	32
3.B.2. La macroangiopathie.....	35
3.B.2.a. La coronarite.....	36
3.B.2.b. L'hypertension artérielle.....	37
3.B.2.c. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	37
3.B.2.d. Prévention de la macroangiopathie.....	38
3.B.3. Le pied diabétique.....	38
<b>IV. CONCLUSION.....</b>	<b>39</b>

## **DEUXIEME PARTIE : LES THERAPEUTIQUES**

<b>I. LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES.....</b>	<b>41</b>
<b>II. LES TRAITEMENTS ORAUX DU DIABETE.....</b>	<b>41</b>
2.A. Les médicaments à action pancréatique ou insulinosécréteurs.....	42
2.A.1. Les sulfamides hypoglycémiantes.....	42
2.A.1.a. Mode d'action.....	42
2.A.1.b. Les effets secondaires.....	44
2.A.1.c. Les contre-indications.....	44
2.A.1.d. Posologie.....	45
2.A.2. Les glinides.....	46
2.A.2.a. Mode d'action.....	46
2.A.2.b. Les effets secondaires.....	47
2.A.2.c. Les contre-indications.....	48
2.A.2.d. Posologie.....	48
2.B. Les médicaments potentialisant l'effet de l'insuline.....	49
2.B.1. Les biguanides.....	49
2.B.1.a. Mode d'action.....	49
2.B.1.b. Les contre-indications.....	50
2.B.1.c. Les effets secondaires et précautions d'emploi.....	51
2.B.1.d. Posologie.....	52

2.B.2. Les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases : IAG.....	52
2.B.2.a. Mode d'action.....	52
2.B.2.b. Les effets secondaires .....	53
2.B.2.c. Les contre-indications .....	53
2.B.2.d. Posologie.....	54
2.B.3. Les thiazolidinediones ou glitazones.....	54
2.B.3.a. Mode d'action.....	55
2.B.3.b. Les effets secondaires .....	56
2.B.3.c. Les contre-indications .....	57
2.B.3.d. Posologie.....	57
2.B.3.e. Les avantages des thiazolidinediones.....	58
2.B.4. Le benfluorex MEDIATOR® : traitement adjuvant.....	59
2.B.4.a. Mode d'action.....	59
2.B.4.b. Les effets secondaires .....	60
2.B.4.c. Les contre-indications .....	60
2.B.4.d. Posologie.....	60
2.C. Les nouvelles perspectives thérapeutiques.....	60
2.C.1. Les inhibiteurs des tyrosines phosphatases.....	60
2.C.2. Le glucagon-like-peptide-1 : GLP-1.....	61
2.C.3. Autres alternatives.....	62

### **III. L'INSULINE.....62**

3.A. Généralités.....	62
3.A.1. Structure.....	63
3.A.2. L'insuline du sujet non-diabétique.....	63
3.A.3. L'insulinorequérance.....	64
3.B. Les différentes variétés d'insuline.....	65
3.B.1. Les insulines « rapides ».....	65
3.B.2. Les insulines « retard ».....	66
3.B.2.a. Les insulines intermédiaires.....	66
3.B.2.b. Les insulines lentes : IL.....	67
3.B.2.c. Les insulines ultralentes : IUL.....	67
3.B.3. Les précautions particulières de conservation.....	67
3.B.4. Les dispositifs d'injection.....	68
3.B.4.a. Les seringues.....	68
3.B.4.b. Les stylos à insuline.....	68
3.B.4.c. Les pompes externes ou portables.....	69
3.B.5. L'injection.....	69
3.B.5.a. Les différentes voies d'injection.....	69
3.B.5.b. Les sites d'injection.....	69
3.B.5.c. L'injection.....	71
3.B.6. Les schémas thérapeutiques.....	72

3.B.7. Les effets secondaires.....	74
<b>IV. STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>75</b>
4.1. La première étape.....	75
4.2. La deuxième étape.....	75
4.3. La troisième étape.....	76
4.4. La quatrième étape.....	76
<b>III. <u>TROISIEME PARTIE : LE CONSEIL DU PHARMACIEN</u></b>	
<b>I. LE DEPISTAGE : ELEMENT PRIMORDIAL.....</b>	<b>79</b>
1.1. Les sujets dits à risques.....	79
1.2. Le diagnostic.....	80
<b>II. LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES.....</b>	<b>81</b>
2.1. La diététique.....	82
2.1.a. Les lipides.....	83
2.1.b. Les glucides.....	84
2.1.c. Les fibres.....	88
2.2. L'arrêt du tabac.....	90
2.3. La pratique d'une activité physique.....	91
<b>III. L'OPTIMISATION DE L'AUTOSURVEILLANCE.....</b>	<b>91</b>
3.A. Le matériel.....	92
3.A.1. Les bandelettes urinaires.....	92
3.A.2. Les appareils autopièques.....	92
3.A.3. Les lecteurs de glycémie.....	93
3.B. Le rythme de surveillance.....	96
3.B.1. Chez le diabétique de type 2 non insulinoexigeant.....	96
3.B.2. Chez le diabétique de type 2 insulinoexigeant.....	96
3.B.3. Pour tous les diabétiques.....	97

<b>IV.</b>	<b>L'HYPOGLYCEMIE.....</b>	<b>97</b>
4.A.	Les mécanismes de l'hypoglycémie.....	97
4.B.	Conduite à tenir en cas d'hypoglycémie.....	99
4.C.	La prévention de l'hypoglycémie.....	101
4.C.1.	Une surveillance glycémique accrue.....	101
4.C.2.	Eliminer les hypoglycémies nocturnes.....	101
4.C.3.	Respecter les règles hygiéno-diététiques.....	102
4.C.4.	Respecter les bonnes conditions d'une injection d'insuline.....	102
4.C.5.	Respecter les règles de prudence.....	102
<b>V.</b>	<b>LE DIABETE GESTATIONNEL.....</b>	<b>102</b>
5.1.	Comment le dépister ?.....	102
5.2.	Comment le traiter ? .....	103
5.3.	L'après grossesse.....	104
<b>VI.</b>	<b>LE PIED DIABETIQUE.....</b>	<b>104</b>
6.1.	Le dépistage.....	104
6.2.	Comment le prévenir ?.....	105
6.2.a.	L'éducation des patients.....	105
6.2.b.	Les semelles.....	106
6.2.c.	Prise en charge d'une plaie.....	106
<b>VII.</b>	<b>L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT.....</b>	<b>107</b>
7.1.	Un plan de prise.....	107
7.2.	Un interrogatoire discret.....	107
<b>VIII.</b>	<b>L'AUTOMEDICATION.....</b>	<b>109</b>
<b>IX.</b>	<b>LE SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE A L'EXCLUSION DES COMPLICATIONS.....</b>	<b>110</b>
9.1.	Surveiller l'hémoglobine glyquée : HbA1c.....	110
9.2.	Une autosurveillance de la glycémie.....	111
9.3.	Viser une pression artérielle $\leq$ 140/80 mm Hg.....	111
9.4.	Le taux de LDL-cholestérol.....	111
9.5.	Le bilan annuel.....	112

<b>X.</b>	<b>CAS PARTICULIERS DE DIABETE.....</b>	<b>113</b>
	10.1. Le diabète de la femme.....	113
	10.2. Le diabète du sujet âgé.....	113
	10.3. Le diabète au cours d'une maladie ou d'une chirurgie.....	114
<b>XI.</b>	<b>DIABETE ET ASSOCIATIONS.....</b>	<b>115</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 532

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE DIRECTEUR DE L'IMPRIMERIE

---

**KHADER (Hanane) – Le rôle du pharmacien dans la prise en charge  
du patient diabétique de type 2  
(Thèse : Pharmacie ; Limoges : 2002)**

---

**RESUME :**

Véritable fléau, le diabète de type 2 touche aujourd'hui plus de 2,5 millions de personnes et représente plus de 80 % de l'ensemble des diabétiques. Cependant un diabétique de ce type sur deux s'ignore. Cette pathologie hétérogène, non auto-immune évolue sournoisement sans symptômes particuliers ; souvent une complication révèle le diabète.

Le diabète de type 2 atteint plus fréquemment les sujets âgés de plus de 40 ans bien qu'aujourd'hui, on identifie de plus en plus la maladie chez les jeunes adolescents très obèses.

Les conséquences du diabète sucré sont graves. Elles se manifestent par des complications chroniques liées à l'évolution de l'hyperglycémie. Les affections relèvent essentiellement de la neuropathie, de la rétinopathie, de la néphropathie et de la macroangiopathie. Le diabète de type 2 reste l'une des premières causes de cécité dans les pays industrialisés où la pathologie se développe fortement ; les causes principales sont représentées par des déséquilibres nutritionnels et par l'insuffisance d'activité physique.

Les traitements actuels ne font que retarder les complications : c'est pourquoi la prévention par l'éducation du patient diabétique est la pierre angulaire du traitement. Cette prévention intéresse tous les professionnels de santé et le patient est le premier acteur de soins. Le pharmacien joue un rôle pivot indispensable par l'information, l'éducation du patient diabétique. Ainsi, des réseaux associant médecins, infirmiers, pharmaciens et patients ont vu le jour pour assurer une meilleure prise en charge.

---

**MOTS CLES :**

- Diabète de type 2
- Education thérapeutique
- Complications
- Traitements
- Prévention

---

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD  
Juges : Madame M. LARTIGUE, Maître de Conférences  
Madame C. GOURDY, Docteur en Pharmacie

---