



Université  
de Limoges

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2014

**LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA  
PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT DIABETIQUE  
DE TYPE 2**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

**Laura Pacreau**

Le 18 juin 2014

Directeur de Thèse :

**Pr Alexis Desmoulière** (Professeur, Université de Limoges)

Examineurs :

**Dr Karine Beaubrun-Giry** (Maître de conférences, Université de Limoges)

**Dr Sylvain Jouveau** (Diététicien, Hôpital du Cluzeau, Limoges)

**Dr Christiane Feuillard** (Titulaire d'officine, Tulle)

FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
<b>DESMOULIÈRE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>LACHÂTRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNÈRE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LÉGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

**ROUMIEUX** Gwenhaël ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

**MAMMARI** Nour (1/10/13 au 31/08/14) MICROBIOLOGIE

**VEDRENNE** Nicolas (1/11/13 au 31/08/14) CHIMIE ANALYTIQUE

# REMERCIEMENTS

*A mon Directeur de thèse, M. Desmoulière, qui m'a fait l'honneur de superviser ce travail. Merci pour vos conseils avisés, votre implication, votre disponibilité et votre sympathie.*

*Aux membres du jury, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour l'intérêt et le temps que vous avez consacré à mon travail.*

*A M. Jouveau, merci pour la qualité de vos cours de diététique ainsi que l'énergie apportée pour les rendre concrets et intéressants.*

*A M<sup>me</sup> Feuillard, merci de vous être de nouveau embarquée à mes côtés (après mon rapport de stage). Vos compétences, vos qualités humaines et votre dynamisme sont pour moi une source d'inspiration.*

*Je tiens à remercier l'association française des diabétiques (AFD), et en particulier Marie-Christine Podglajen pour sa gentillesse.*

Je tiens également à remercier Roche diagnostics et en particulier M<sup>me</sup> Valérie Morlaix (représentante) et M<sup>me</sup> Laure Vidalenche (assistante de formation) pour l'invitation à la formation Roche. Ces deux jours ont été pour moi riches en découvertes et en informations. Merci à toute l'équipe pour la qualité de votre enseignement ainsi que pour tous les conseils concrets apportés.

A ma famille, à mes amis et collègues merci pour votre soutien et les nombreux moments partagés ensemble.

A ma maman, merci d'avoir été là à mes côtés, de m'avoir conseillé et écouté. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A Anthony, merci pour ton soutien et ta patience. Merci pour tous les sourires que tu as fait naître sur mon visage dans les bons moments comme dans les moins bons. Tu es parfait !

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS ET GENERALITES SUR LE DIABETE

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1 En France

1.2 Dans le monde

2. DEFINITIONS

2.1 Le diabète

2.2 Les différents types de diabètes

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1 Régulation hormonale de la glycémie

3.2 Le pancréas

3.3 Physiopathologie du diabète de type 2

4. FACTEURS DE PREDISPOSITIONS

4.1 Les facteurs génétiques

4.2 Les facteurs environnementaux

5. HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 2 : CLINIQUE ET BIOLOGIE

5.1 Les différentes périodes dans le diabète de type 2

5.2 Circonstances de découverte

5.3 Diagnostic et bilan initial

DEUXIEME PARTIE : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE  
DEPISTAGE ET LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. DEPISTAGE A L'OFFICINE

2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- 2.1 Les mesures hygiéno-diététiques
- 2.2 Les médicaments par voie orale ou injectable (autre que l'insuline)
- 2.3 L'insuline
- 2.4 Stratégie thérapeutique et recommandations
- 3. SUIVI DU TRAITEMENT
  - 3.1 L'auto-surveillance glycémique
  - 3.2 Bandelettes urinaires
  - 3.3 Suivi de la glycémie au laboratoire d'analyse médicale

## TROISIEME PARTIE : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LES COMPLICATIONS DU DIABETE

- 1. LES COMPLICATIONS AIGUES
  - 1.1 Hypoglycémie
  - 1.2 Coma par acidose lactique
  - 1.3 L'acidocétose diabétique
  - 1.4 Coma hyperosmolaire
- 2. LES COMPLICATIONS CHRONIQUES
  - 2.1 Microangiopathie
  - 2.2 Macroangiopathie
  - 2.3 Le pied diabétique
  - 2.4 Les autres complications du diabétique
- 3. LA PREVENTION DES COMPLICATIONS : LE RYTHME DU SUIVI

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

# INTRODUCTION

Le diabète touche 380 millions de personnes dans le monde et fait 5 millions de victimes tous les ans. Les estimations pour l'avenir sont tout aussi inquiétantes et font que l'on qualifie le diabète d'épidémie mondiale. En France, on ne fait pas exception ; en effet, 4,6% de la population était traitée en 2011. L'amélioration de l'espérance de vie ainsi que l'augmentation de la prévalence de l'obésité sont responsables de la constante élévation de ces chiffres.

De plus, le diabète est une pathologie à l'origine de multiples complications qui peuvent être graves (altération de la qualité de vie, perte d'autonomie) et dont le coût financier est lourd à assumer pour l'assurance maladie. En améliorant la prise en charge des patients, il est possible de retarder l'apparition de la maladie et de ses complications ainsi que les dépenses qui leur sont associées. Pour cela, une équipe pluridisciplinaire est nécessaire et le pharmacien d'officine en fait partie.

En effet, la loi HPST (pour *Hôpital Patients, Santé et Territoires*) du 21 juillet 2009 donne de nouvelles perspectives aux missions et au rôle du pharmacien d'officine lui permettant l'accompagnement des malades chroniques grâce aux entretiens pharmaceutiques mais aussi grâce à des actions de protection sanitaire (prévention, dépistage, diagnostic, suivi des patients, dispensation assortie de conseils nécessaires au bon usage des médicaments et dispositifs médicaux...) réalisables grâce aux atouts dont il dispose :

- disponibilité (horaires d'ouvertures étendues, système de garde, pas de rendez-vous nécessaire) ;
- proximité (maillage officinal du territoire) ;
- gratuité.

Dans ce travail, après un rappel des généralités sur le diabète, j'aborderai les différents stades de l'évolution du diabète (c'est-à-dire la prévention, le dépistage, les thérapeutiques et leur suivi, ainsi que les complications aiguës et chroniques engendrées par la pathologie) en essayant de mettre en lumière le rôle du pharmacien d'officine à chacune de ces étapes.



# PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS ET GENERALITES SUR LE DIABETE

## 1. EPIDEMIOLOGIE

### 1.1 En France

Selon l'InVS (pour l'Institut de Veille sanitaire), en France, en 2011, 3 millions de personnes étaient traités pour le diabète (soit 4,6% de la population). En 2000, ces chiffres n'étaient que de 1,6 millions (soit 2,6% de la population). L'augmentation est importante telle que le montre la figure 1, et elle a même surpassé les prévisions des experts. L'origine de cette élévation serait l'augmentation du surpoids et de l'obésité, l'intensification du dépistage ainsi que l'amélioration de l'espérance de vie de la population en générale et de celle des diabétiques en particulier. A ces chiffres viennent s'ajouter ceux des estimations des experts concernant les diabétiques diagnostiqués non-traités (environ 0,6% de la population en 2006) et ceux non diagnostiqués (environ 1,0%) (Ricci et coll., 2010).

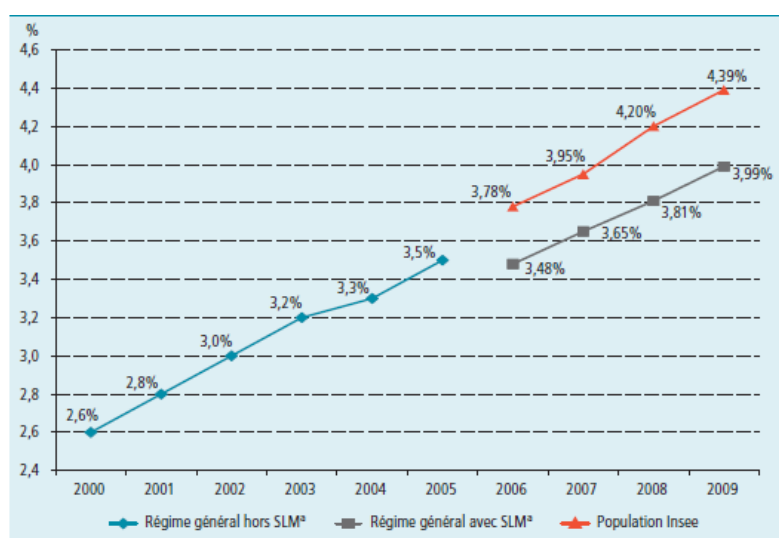


Figure 1 : Evolution de la prévalence du diabète traité entre 2000 et 2009 (Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Ricci et coll., 2010)

Les diabétiques sont majoritairement représentés par des diabétiques de type 2 tel que le montre la figure 2. En effet, en 2010, ils sont 2,7 millions (soit 91,9%) contre 160 000 (soit 5,6%) pour le diabète de type 1.

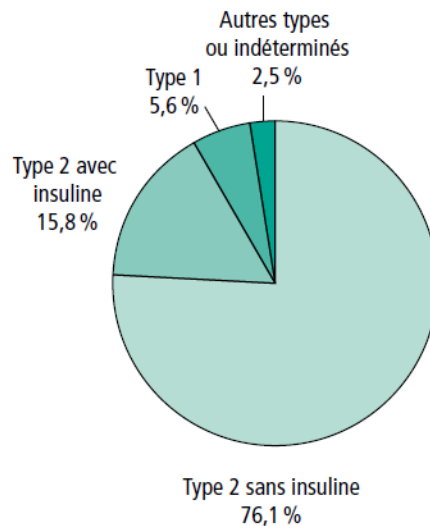


Figure 2 : Répartition des différents types de diabète en 2010 sur un échantillon de 10 000 adultes (Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France : synthèse épidémiologique, Fagot-Campagna et coll., 2010)

La prévalence du diabète traité augmente avec l'âge. Le maximum est atteint pour la tranche des 75-79 ans où un homme sur cinq suit un traitement pour le diabète et une femme sur sept tel que le montre la figure 3. Les hommes sont plus fréquemment atteints (52,5% d'hommes et 47,5% de femmes) sauf dans les DOM (pour *Départements d'Outre-Mer*) où la tendance se trouve inversée.

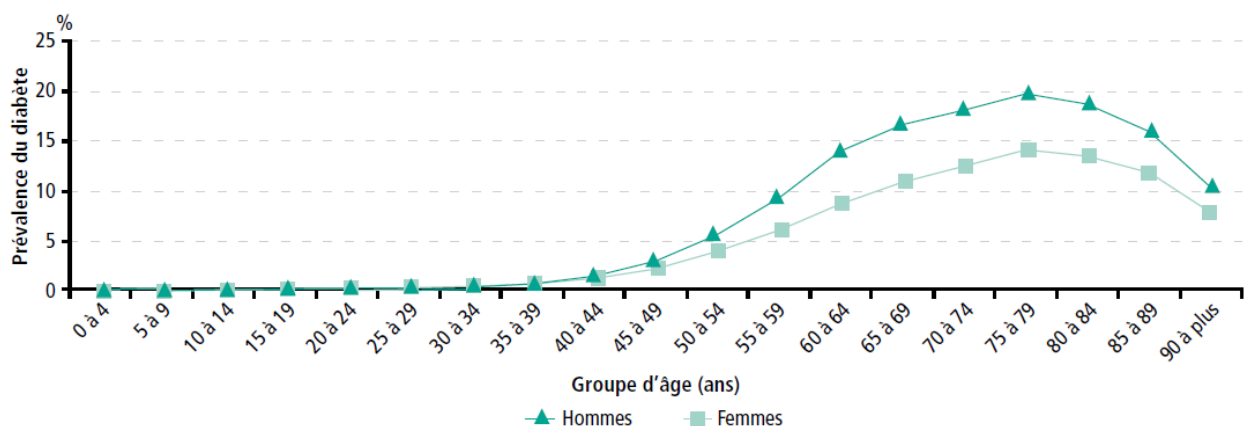


Figure 3 : Prévalence du diabète traité selon l'âge et le sexe en 2009 (Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France : synthèse épidémiologique, Fagot-Campagna et coll., 2010)

L'âge moyen des diabétiques est de 65,1 ans.

Une disparité est observée selon les zones géographiques (figure 4). En effet, les taux de prévalence les plus forts en France sont observés dans les DOM (à La Réunion 8,8% de la population est diabétique, en Guadeloupe 8,1%, en Martinique 7,4% et en Guyane 7,3%). Les raisons évoquées pour expliquer ces chiffres sont le risque génétique élevé, les modifications rapides vers un mode de vie occidental et les conditions socio-économiques défavorables.

En métropole, ce sont les régions nord-est qui sont les plus touchées (en Nord-Pas-de-Calais, 5,4% de la population est diabétique ; Picardie, 5,3% ; Champagne-Ardenne, 5,0%) et les régions ouest les moins touchées (en Bretagne, 3,0% de la population est diabétique ; Pays de la Loire, 3,6%) tel que le montre la figure 4.

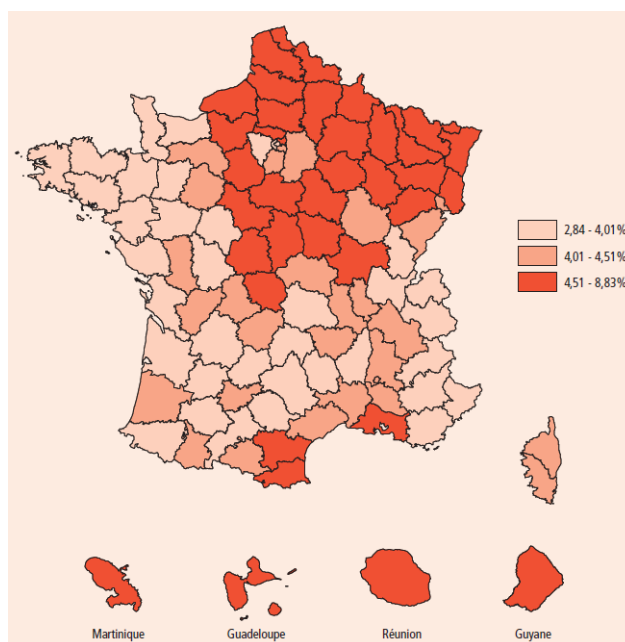


Figure 4 : Répartition cartographiée de la prévalence du diabète traité en 2009 (Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Ricci et coll., 2010)

En Limousin, du fait de la structure d'âge de la population, le taux de prévalence brut est supérieur à la moyenne nationale (4,7% contre 3,99%). Standardisé sur l'âge, ce taux revient à la normale (4,3% contre 4,39%) (figure 5).

Zone géographique (Région-Département)	Taux brut prévalence 2009 (%)	Taux standardisé prévalence 2009 (%)	Évolution 2006-2009 prévalence standardisée	Âge moyen en 2009 (ans)	% Hommes en 2009
Limousin	4,7	4,3	0,6	66,5	52,5
19-Corrèze	4,7	4,2	0,6	67,0	53,5
23-Creuse	5,3	4,6	0,7	66,7	52,6
87-Haute-Vienne	4,5	4,3	0,6	66,1	52,0
France entière	3,99	4,39	0,6	65,1	52,5

Figure 5 : Taux de prévalence du diabète traité en France, en limousin et dans ses départements en 2009 (Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Ricci et coll., 2010)

En 2006, le diabète est mentionné comme cause initiale, multiple ou associée dans environ 32000 décès (soit 6,1%).

Le diabète cause 529 morts par an en Limousin (figure 6 d'après Rouchaud et coll., 2012). Dans 37% des cas, c'est le diabète qui est la cause principale du décès. Dans 28% des cas, il s'agit d'une maladie de l'appareil circulatoire (cardiopathies, maladies vasculaires cérébrales, hypertension...) et dans 12% des cas, il s'agit d'une tumeur.

	Ensemble					Hommes					Femmes				
	France	Lim	19	23	87	France	Lim	19	23	87	France	Lim	19	23	87
Nombre de décès	32 068	529	171	121	238	16 027	267	90	62	115	16 041	263	81	59	123
dont cause principale	11 654	197	66	49	83	5 414	97	33	24	39	6 241	101	32	25	43
Taux brut de décès (taux pour 100 000 hab)	51,1	72,8	71,7	97,5	65,0	52,7	75,9	77,6	102,2	65,7	49,6	69,8	66,2	93,0	64,4

Figure 6 : Effectifs et taux de décès par diabète en France et en Limousin selon le sexe (moyenne 2000-2009) (La santé observée en Limousin, le diabète en Limousin, Rouchaud et coll., 2012)

Les études épidémiologiques récentes montrent également une augmentation de la prévalence du diabète chez les individus :

- en surpoids ou obèse (seulement 20% des diabétiques ont une corpulence normale (Druet et coll., 2013)),
- d'un niveau socio-économique défavorisé (risque multiplié par 2 à 3 pour les ouvriers, employés ou sans emplois (Fagot-Compagna et coll., 2010)),
- d'origine maghrébine (seulement pour les femmes qui ont 2 fois plus de risque que les femmes d'origine française (Fagot-Compagna et coll., 2010)).

## 1.2 Dans le monde

Dans le monde, l'IDF (pour *International Diabetes Federation*) fournit des données inquiétantes : en 2013, 382 millions de personnes sont atteints de diabète (soit 8,3% de la population mondiale). On estime que ce chiffre devrait atteindre 592 millions en 2035.

Contrairement à la France où les moyennes d'âge sont plus élevées, la majorité des patients diabétiques dans le monde ont entre 40 et 59 ans. De plus, 80% d'entre eux habitent dans un pays sous-développé ou en voie de développement. Il n'y a guère de différence de prévalence en fonction du sexe au niveau mondial bien que les hommes soient toujours légèrement en tête (51,8%).

Le diabète a causé 5,1 millions de décès dans le monde en 2013 soit 1 mort toutes les 6 secondes. 48% d'entre eux avait moins de 60 ans.

Le diabète a fait dépenser en 2013 548 milliards de dollars (263 à l'Amérique du Nord et 147 à l'Europe).

## 2. DEFINITIONS

### 2.1 Le diabète

Le mot « diabète » provient du grec *dia-baino* signifiant « passer au travers ». Ce terme fait référence aux signes cliniques observés chez les malades : une soif intense et jamais satisfaite associée à une perte d'urines supérieure à la quantité absorbée. Ces symptômes ont été décrits pour la première fois au I<sup>er</sup> siècle par un médecin grec : Aretée de Cappadoce (Perlemuter et coll., 2003). L'objectif de cette émission importante d'urines est l'élimination d'une substance. Lorsqu'il s'agit d'une perte exagérée d'eau, on parle de « diabète insipide ». En revanche, lorsqu'il s'agit de sucre, on parle de « diabète sucré ». (Sans épithète, le « diabète » désigne le « diabète sucré ») (Morin, 2006).

Le diabète insipide est caractérisé par l'incapacité des reins à concentrer les urines. La cause de ce trouble fonctionnel se situe soit au niveau central si l'hormone anti-diurétique fait défaut ou n'est pas libérée dans la circulation soit au niveau des reins, si cette hormone ne peut pas agir sur les cellules du tube collecteur (Morin, 2006).

Le diabète sucré est une affection métabolique qui a pour conséquence une hyperglycémie chronique provoquée par une insuffisance de sécrétion d'insuline ou une incapacité de l'organisme à utiliser correctement cette dernière ou bien les deux conjuguées. L'OMS (pour *Organisation Mondiale de la Santé*) définit des critères diagnostiques. En effet, on parle de diabète lorsque l'on a à deux reprises :

une glycémie veineuse supérieure à 1,26 g/L (soit 7 mmol/L) à jeun ou  
une glycémie veineuse supérieure à 2,00 g/L (soit 11,1 mmol/L) n'importe quand  
ou 2 heures après une charge de 75 g de glucose.

### 2.2 Les différents types de diabètes

#### 2.2.1 De type 1

Ce type de diabète survient de façon préférentielle chez les jeunes (en particulier avant la puberté) ou de façon plus rare chez les jeunes adultes. Il représente 10% des diabétiques français soit 150 000 sujets (Grimaldi, 2009). Il est caractérisé par une carence absolue (ou quasi absolue) de la sécrétion d'insuline. Ce phénomène est en général provoqué par des mécanismes de défense immunitaire qui vont détruire les cellules bêta (sécrétrice d'insuline) des îlots de Langerhans du pancréas. Lorsqu'il ne

reste plus que 10% de ces cellules, il y a apparition de façon brutale de 4 signes cardinaux qui sont polyurie (urines abondantes), polydipsie (soif intense), polyphagie (faim excessive) et amaigrissement.

### 2.2.2 De type 2

Contrairement au diabète de type 1, il touche des individus d'âge mûr. Le plus souvent, ces patients sont en surpoids et ont des membres de leur famille qui présentent cette même pathologie. En revanche, l'augmentation du nombre de jeunes obèses aboutit à l'observation de diabètes de type 2 chez des adolescents. Ils représentent environ 90% des diabétiques français soit 2 000 000 de personnes (Grimaldi, 2009). Le diabète de type 2 est causé par une insulino-résistance où les cellules utilisent de façon moins efficace l'insuline associée, à une sécrétion insuffisante de cette hormone par le pancréas. Le diagnostic est souvent tardif car le sujet est asymptomatique et la détérioration de la glycémie est progressive. C'est de façon fréquente lors de la survenue d'une complication que l'on diagnostique cette maladie.

### 2.2.3 Gestationnel

Il est défini comme une intolérance au glucose apparue au cours de la grossesse. Le diabète gestationnel représente 6% des grossesses en France (Monnier, 2010). On différencie dans le diabète gestationnel deux situations : un diabète de type 2 encore méconnu lorsqu'il y a apparition précoce (1<sup>er</sup> trimestre ou début du 2<sup>ème</sup>) avec une persistance des symptômes dans le post-partum et le véritable diabète gestationnel lors d'une apparition tardive (3<sup>ème</sup> trimestre) avec un retour à la normal après l'accouchement. Tout deux constituent un risque accru de morbidité fœto-maternelle (hypertension artérielle, risque de césarienne pour la mère et pour le fœtus, risque de malformations congénitales, de macrosomie fœtale et de complications métaboliques liées à l'hyperinsulinisme fœtale) d'où l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge rapide. De plus, le diabète gestationnel constitue un facteur de risque au développement ultérieur d'un diabète de type 2.

### 2.2.4 Secondaires

Ces diabètes sont consécutifs à une pathologie ou à la prise de certains médicaments.

Les pathologies chroniques qui altèrent la fonction du pancréas telles que la pancréatite, le cancer du pancréas, la mucoviscidose ou encore l'hémochromatose seront à l'évidence à l'origine d'un diabète. Des endocrinopathies peuvent également provoquer un diabète ; c'est le cas dans l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie...

Certaines infections telles que la rubéole congénitale ou le cytomégalovirus sont eux aussi à l'origine de diabète.

Enfin, de nombreux médicaments peuvent provoquer des troubles du métabolisme du glucose ou plus rarement un diabète par inhibition de la sécrétion d'insuline ou par blocage de ses effets périphériques. C'est le cas des corticoïdes, des bêta bloquants non sélectifs, de certains anti-rétroviraux (lamivudine, indinuvir, stavudine...), de certains neuroleptiques atypiques (olanzapine...), de l'interféron  $\alpha$  (2a et 2b)... Toutefois, il convient de signaler que ces effets indésirables sont pour la plus part inconstants et dépendent de prédisposition génétique ou de facteurs tels que l'âge, le poids....

### 2.2.5 Génétiques (MODY par exemple)

Il existe des diabètes dont la mutation d'un gène est à l'origine d'un défaut de fonctionnement des cellules bêta pancréatiques et donc d'une anomalie de sécrétion d'insuline. C'est le cas par exemple pour le diabète MODY (pour *Maturity Onset Diabetes of the Young*) qui est un diabète familial avec une hérédité dominante. Ce diabète ressemble au diabète de type 2 dans son expression clinique. En revanche, il apparaît dans l'enfance ou l'adolescence. On peut également citer comme autre exemple, le diabète mitochondrial (MIDD pour *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) qui est du à une mutation de l'ADN mitochondrial qui se transmet exclusivement par la mère (Buysschaert, 1998).

Il existe également des diabètes génétiques liés à une anomalie de l'action de l'insuline.

Les diabètes secondaires et génétiques sont rares et représentent moins de 3% des cas de diabète en France.

## **3. PHYSIOPATHOLOGIE**

### **3.1 Régulation hormonale de la glycémie**

Les différents systèmes de régulation font en sorte de maintenir une glycémie préprandiale entre 0,8 et 1,1 g/L et postprandiale inférieure à 1,4 g/L dans le but d'assurer au cerveau, grand consommateur de glucose, un apport constant en glucides. Ces mécanismes permettent d'éviter ainsi les effets délétères, apparaissant à court terme, d'une neuroglycopénie (pertes des fonctions cognitives, léthargie, état comateux) mais également d'éviter les effets, apparaissant à long terme, d'une hyperglycémie (néphropathie, rétinopathie...). Ce maintien de l'équilibre est assuré par des hormones pancréatiques (insuline et glucagon) et d'autres hormones telles que le cortisol, l'adrénaline et l'hormone de croissance.

Lors de la phase absorptive qui correspond aux 4 heures qui suivent un repas, il y a absorption des nutriments, notamment les glucides, et passage dans le sang. La glycémie augmente, engendrant une stimulation de la sécrétion d'insuline et une inhibition de celle du glucagon. C'est la phase d'anabolisme qui commence au moment où apparaissent, une diminution de la production de glucose par le foie et une augmentation de l'entrée de glucose dans les cellules. 50% et 30% sont stockés sous forme de glycogène respectivement dans les muscles squelettiques et le foie. 19% sont consommés par le cerveau et 1% est stocké dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides.

Puis la phase post-absorptive s'en suit (6 à 12 heures suivant le repas). Durant cette phase, la glycémie diminue entraînant une inhibition progressive de la sécrétion d'insuline et une augmentation de celle de glucagon. C'est la phase de catabolisme. La glycémie est entretenue par le foie grâce à la glycogénolyse et à la néoglucogénèse. Les glucoses se trouvant dans le sang seront principalement captés par le cerveau. Les autres tissus utiliseront les acides gras du tissu adipeux.

Si cette phase de jeûne se prolonge, on observe une amplification du catabolisme. La néoglucogénèse hépatique (et rénale pour les situations d'urgence) est largement augmentée notamment grâce aux nutriments apportés par la lipolyse et la protéolyse. La glycogénolyse s'accroît elle aussi. Le glucose sanguin est quasiment en totalité réservé au cerveau qui en dernier recours, pourra utiliser les corps cétoniques pour ses besoins énergétiques. Là aussi, l'insuline et le glucagon joueront un rôle dans la régulation. Ils seront cependant aidés par les hormones extrapancréatiques, dites de contre-régulation. Le cortisol, les catécholamines (adrénaline surtout) et l'hormone de croissance diminuent la captation du glucose par les muscles et le tissu adipeux, et stimulent la



glycogénolyse, la lipolyse et la néoglucogenèse par amplification de la sécrétion de glucagon et inhibition de celle de l'insuline.

L'exercice physique de courte durée nécessite de l'énergie qui sera fournie par l'ATP. Si cet exercice physique se poursuit, on aura utilisation du glucose provenant dans un premier temps de la glycogénolyse hépatique et musculaire puis, dans un deuxième temps, de la néoglucogenèse. Si l'activité sportive se prolonge, les systèmes de régulation seront les mêmes que ceux mis en place dans le jeûne prolongé.

Les situations de stress mettent eux aussi en jeux les systèmes de régulation utilisés lors d'un jeûne prolongé.

## 3.2 Le pancréas

C'est une glande située dans la cavité abdominale, derrière l'estomac qui ne pèse que 70 à 80 grammes (Guénard, 2009). Cet organe est complexe (figure 7); en effet, il est composé pour la plus grande partie (98%) (Grimaldi, 2009) d'un tissu exocrine à l'origine de la sécrétion des sucs pancréatiques contenant les enzymes de la digestion et d'un tissu endocrine en plus faible proportion (2%) (Grimaldi, 2009) qui synthétise et sécrète des hormones responsables notamment de l'homéostasie de la glycémie.

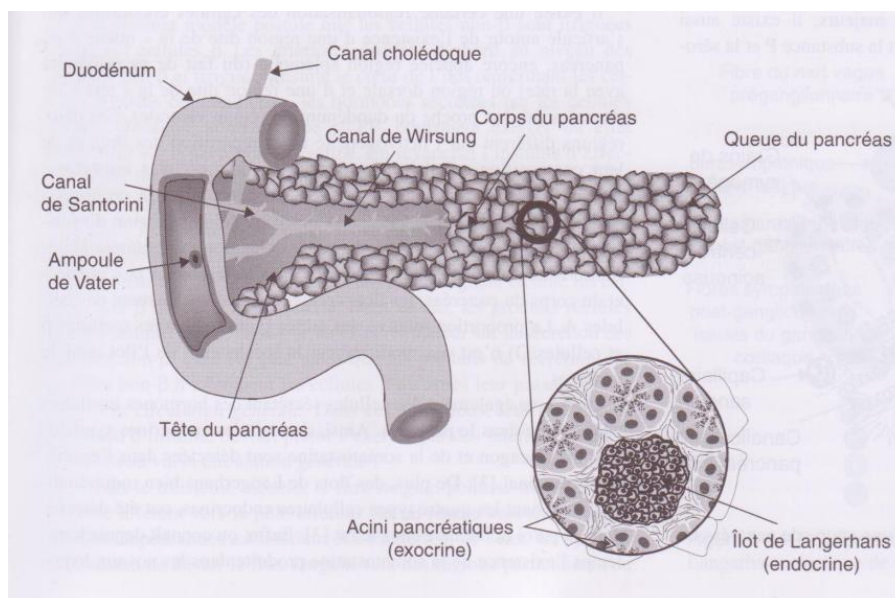


Figure 7 : Schéma représentant l'anatomie du pancréas adulte humain et histologie des tissus exocrine et endocrine (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009)

### 3.2.1 Le pancréas exocrine

Le pancréas exocrine est composé d'acini (structures lobulaires) et de canaux pancréatiques excréteurs (structures ramifiées).

Les acini sont formés par le regroupement d'une dizaine de cellules excrétrices dont le contenu est riche en grains de zymogène. C'est à l'intérieur de ces grains que l'on retrouve les diverses enzymes et pro-enzymes responsables de la digestion tels que des protéases (trypsinogène, chymotrypsinogène), des enzymes de la glycolyse (alpha-amylase, glucosidase, maltase, saccharase), des lipases et des nucléases. La plupart de ces enzymes sont sécrétées sous formes inactives. Ce n'est qu'une fois dans le duodénum qu'elles seront activées par clivage protéolytique réalisé grâce à l'entéropeptidase.

Les canaux excréteurs jouent deux rôles importants. Tout d'abord, les cellules canalaire qui les constituent vont sécréter de l'eau et des ions dont un en particulier, le bicarbonate qui tamponne le pH acide du chyme gastrique à l'entrée du duodénum. Ainsi le pH sera optimal pour permettre l'action des enzymes de la digestion. Le deuxième rôle est de drainer le suc gastrique jusqu'au duodénum.

Le pancréas est à l'origine de la sécrétion d'une grande quantité de suc pancréatique dans le duodénum. On l'estime entre 1,5 et 2,5 litres par jour (Guénard, 2009). Le suc emprunte le canal pancréatique principal (canal de Wirsung) puis l'ampoule de Vater (zone commune aux sécrétions biliaires et pancréatiques) pour atteindre enfin le duodénum. Le passage de ces sécrétions se fait par le sphincter d'Oddi.

Les sécrétions pancréatiques exocrines sont régulées surtout par des facteurs hormonaux. La sécrétine par action sur les canaux sécréteurs, la cholécystokinine par action sur les cellules acineuses et la neurotensine en renforçant l'action des deux premières hormones agissent comme des stimulants de la sécrétion. Le système nerveux parasympathique possède lui aussi une action stimulante mais de façon moindre par rapport aux stimuli hormonaux. En ce qui concerne les facteurs inhibiteurs, la somatostatine et le système nerveux autonome sympathique (de façon moindre) diminueraient les sécrétions de suc pancréatique.

### 3.2.2 Le pancréas endocrine

#### 3.2.2.1 Généralités

Le pancréas endocrine est composé d'amas de cellules appelés îlots de Langerhans disséminés entre les acini du pancréas exocrine (figure 8). Il y a dans le pancréas 1 à 2 millions d'îlots qui contiennent jusqu'à 5000 cellules endocrines (Grimaldi, 2009).

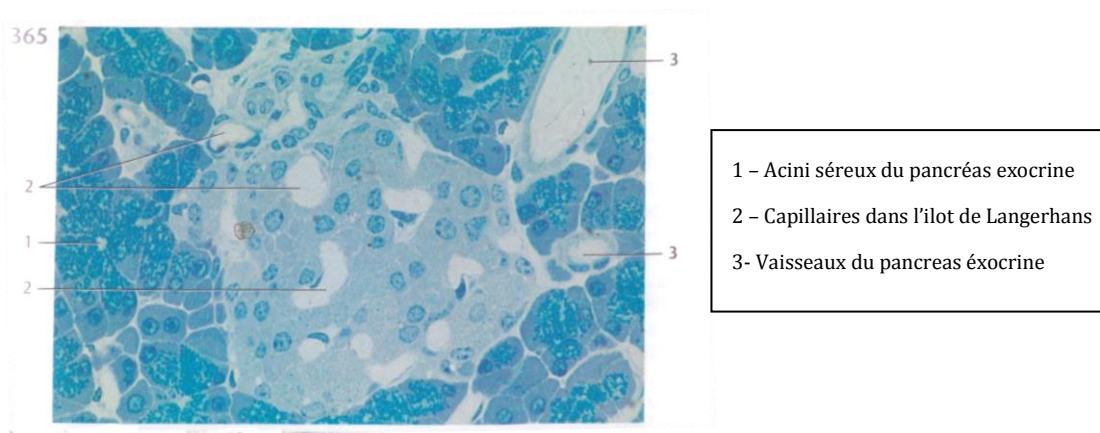


Figure 8 : Ilots de Langerhans du pancréas. Coupe semi fine, coloration : bleu de méthylène-azur, gross X400 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009)

Au sein de ces ilots, on distingue 4 types de cellules (figure 9, 10 et 11) (Guénard, 2009) :

Au centre des ilots, on retrouve les cellules B ou  $\beta$ . Ces cellules représentent 75% de la totalité des cellules endocrines. Elles sont à l'origine de la sécrétion d'insuline, d'amyline ainsi que de l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

A la périphérie, on distingue les cellules A ou  $\alpha$  (20% des cellules) sécrétrices de glucagon, les cellules D ou  $\delta$  (4% des cellules) sécrétrices de somatostatine et les cellules PP (1% des cellules) sécrétrices du polypeptide pancréatique (PP).

Toutes ces cellules sécrètent également le peptide YY et les cellules A et D sécrètent l'activine A.

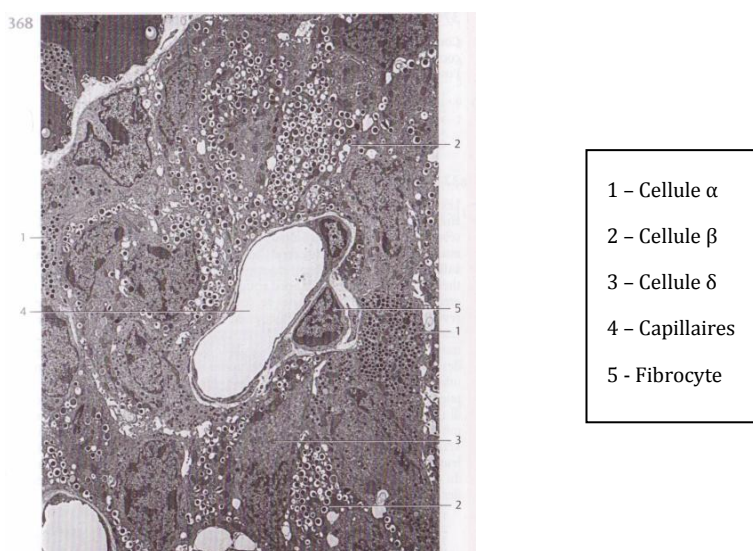
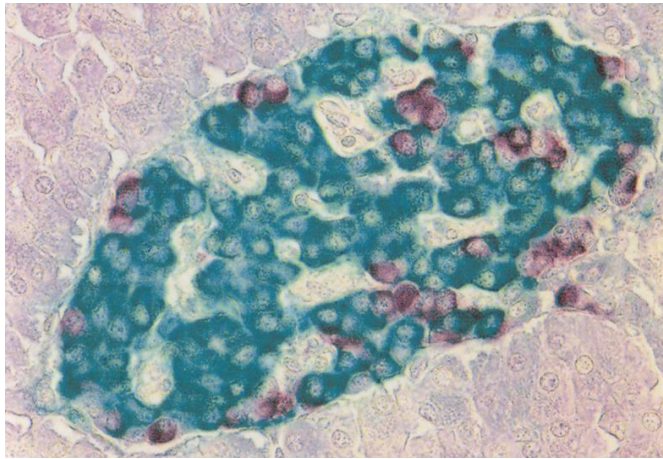
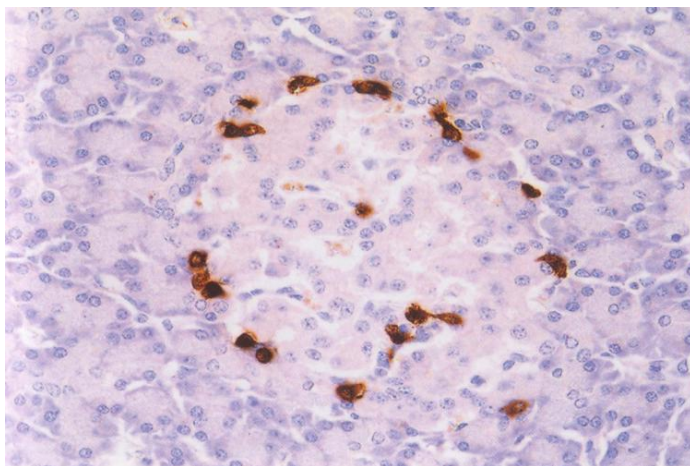


Figure 9 : Ilot de Langerhans du pancréas. Microscopie électronique, gross X3100 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009)



Cellules bleu vert : cellules  $\beta$   
Cellules brun-rouge : cellules  $\alpha$

Figure 10 : Ilot de Langerhans du pancréas. Double marquage en immunohistochimie, gross X400 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009)



Cellules brunes : cellules  $\delta$

Figure 11 : Ilot de Langerhans du pancréas. Marquage en immunohistochimie, gross X400 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009)

Les ilots de Langerhans sont richement vascularisés ; en effet, ils reçoivent 10 à 15% du sang pancréatique (Guénard, 2009). Le sang est amené par l'artère splénique et les artères pancréaticoduodénales supérieure et inférieure. Ces artères vont se ramifier au sein de l'îlot en un large réseau de capillaires dont le but est l'apport rapide de nutriments et la diffusion des hormones sécrétées. Une fois sorti du pancréas, le sang veineux, via la veine porte hépatique, est directement transporté au foie qui se retrouve ainsi exposé à de très fortes concentrations d'hormones pancréatiques.

Les ilots de Langerhans sont largement innervés par le système nerveux autonome dont les centres de contrôle sont situés dans l'hypothalamus. Les fibres sympathiques (nerf splanchnique) libèrent de la noradrénaline, de la galanine et le neuropeptide Y (NPY) à l'origine de l'inhibition de la sécrétion d'insuline et de somatostatine et de la stimulation de celle de glucagon. Les fibres parasympathiques (nerf vague) quant à elles, libèrent de



l'acétylcholine, du VIP (pour *vasoactive intestinal peptide*), du PACAP (pour *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) et du GRP (pour *gastrin-related polypeptide*) qui stimulent la sécrétion de l'insuline, de la somatostatine et du glucagon.

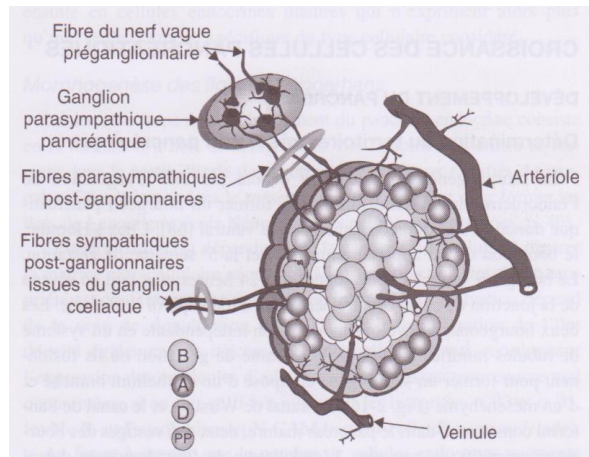


Figure 12 : Représentation schématisée de la structure d'un îlot de Langerhans ainsi que de son innervation et de sa vascularisation (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009)

### 3.2.2.2 Les différentes hormones sécrétées

#### 3.2.2.2.1 L'insuline

L'insuline est un peptide de 51 acides aminés qui est en fait constitué par l'association de deux chaînes (une de 21 acides aminés : la chaîne A et une de 30 : la chaîne B). Des ponts disulfures sont présents : 2 relient les chaînes A et B entre elles et 1 interne sur la chaîne A (figure 13).

L'insuline animale ressemble de très près à l'insuline humaine ; en effet, elle ne varie que de quelques acides aminés. Cette caractéristique a permis l'utilisation dans le diabète, de l'insuline provenant du bœuf ou du porc.

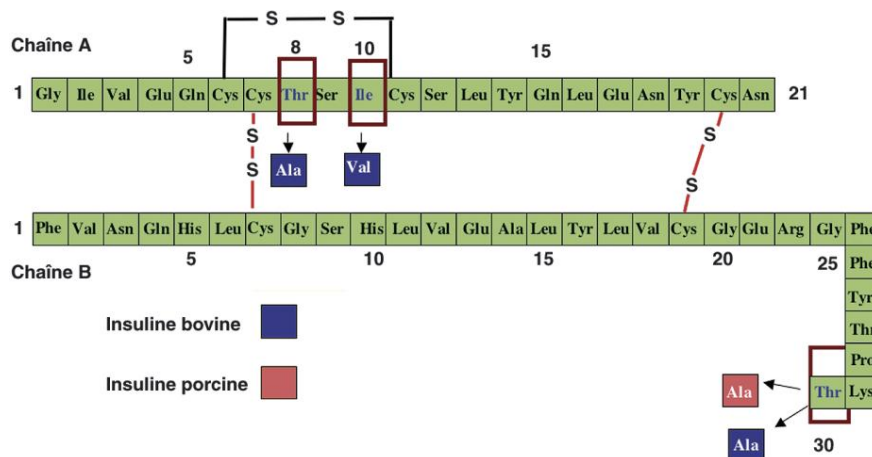


Figure 13 : Structure primaire de l'insuline humaine et porcine (Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique, Magnan et Ktorza, 2005)

Dans les cellules  $\beta$  pancréatiques, la traduction de l'ARNm de l'insuline aboutit à une macromolécule : la préproinsuline. C'est au niveau du réticulum endoplasmique que ce précurseur sera clivé par des enzymes protéolytiques en proinsuline. Cette étape nécessite 10 à 20 minutes (Grimaldi, 2009). La proinsuline est composée des 2 chaînes A et B de l'insuline et du peptide C qui est intercalé entre les 2. Cette prohormone sera alors transportée vers l'appareil de Golgi en 20 min. C'est dans cet organite que s'amorce la conversion finale de la proinsuline en insuline qui prendra 30 à 120 minutes. La proinsuline sort de l'appareil de Golgi dans des vésicules ; c'est alors qu'elle sera clivée par 2 endopeptidases : les proconvertases 2 et 3 et la carboxypeptidase aboutissant à la libération du peptide C et de l'insuline. Toutes ces étapes sont représentées dans la figure 14.

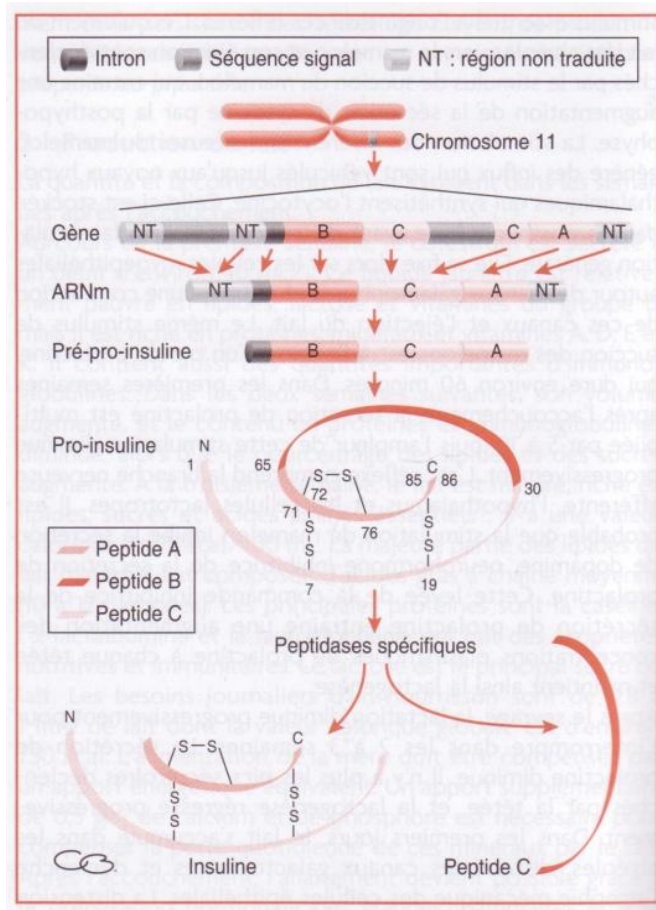


Figure 14 : Biosynthèse de l'insuline et du peptide C (Physiologie humaine, Guénard, 2009)

La cellule  $\beta$  contient en moyenne 10 000 vésicules de sécrétion mais dans 95% des cas, ces granules contiennent la proinsuline. Ces granules forment ainsi un pool de réserve. L'insuline et le peptide C sortiront de la cellule par exocytose et rejoindront le foie via la veine porte hépatique où 60 à 80% de l'insuline sera dégradée. Sa demi-vie est faible : de 3 à 8 minutes (Guénard, 2009). Le reste de la dégradation se fera dans les tissus cibles ou au niveau des reins. Le peptide C quant à lui est moins dégradé lors du premier passage hépatique, sa demi-vie sera plus longue : 35 minutes. Il est intéressant de le doser car il reflète la capacité sécrétoire des cellules pancréatiques.

La sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques est soumise à un grand nombre de facteurs régulateurs. Le glucose est situé au premier rang. Il est défini comme un stimulus primaire car il est capable de déclencher la sécrétion d'insuline contrairement aux autres agents régulateurs secondaires dit amplificateurs qui ne peuvent que potentialiser l'effet stimulant du glucose et non pas provoquer la sécrétion d'insuline. Les agents secondaires sont les acides aminés (leucine, arginine, lysine, phénylalanine, valine et méthionine), les acides gras, les hormones digestives (GLP-1 pour *Glucagon Like Peptide-1*, CCK et GIP pour *Gastric Inhibitory Peptide*), les neuromédiateurs du système nerveux parasympathique (l'acétylcholine, le VIP pour *Vasoactive Intestinal Peptide*, le PACAP pour *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide* et le GRP pour *Gastrin releasing peptide*), le glucagon, les sulfamides hypoglycémiants. Il existe également des agents atténuateurs qui diminuent la réponse insulinaire au glucose. Ces agents sont les neuromédiateurs du système nerveux sympathique (l'adrénaline, la galanine et le neuropeptide Y), la somatostatine et l'insuline (par rétrocontrôle négatif).

Le glucose tient une place particulière dans la régulation de la sécrétion d'insuline. Lors d'une augmentation de la glycémie, le glucose augmente la libération d'insuline et à l'inverse, il l'inhibe lorsqu'il est en faible quantité. Le glucose pénètre dans les cellules  $\beta$  pancréatiques par l'intermédiaire d'un transporteur : le GLUT-2. Il est alors phosphorylé par une glucokinase en glucose-6-phosphate qui entre dans le cycle de KREBS produisant ainsi de l'ATP. L'augmentation d'ATP induit la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants contrôlant le potentiel de repos membranaire des cellules  $\beta$  qui est de -60 à -70mV pour une glycémie normale. Sous l'effet d'une augmentation du glucose, les cellules  $\beta$  se dépolarisent et une activité électrique oscillatoire apparaît (chaque oscillation est caractérisée par une dépolarisation rapide jusqu'à un plateau puis apparition d'un potentiel d'action). Comme toutes les cellules sont reliées par des GAP jonctions, les 5000 cellules des îlots de Langerhans vont osciller de façon synchrone. La dépolarisation membranaire induit l'ouverture des canaux calciques potentiel-dépendants et l'entrée de calcium dans la cellule entraîne la libération des granules d'insuline par exocytose. L'augmentation du calcium intracytosolique peut également être induite par le relargage du calcium contenu dans le réticulum endoplasmique auquel cas, c'est grâce au phospholipase C générateur de phosphatidylinositol-tri-phosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG) que cette voie agira alors. Toutes ces étapes sont schématisées dans la figure 15.

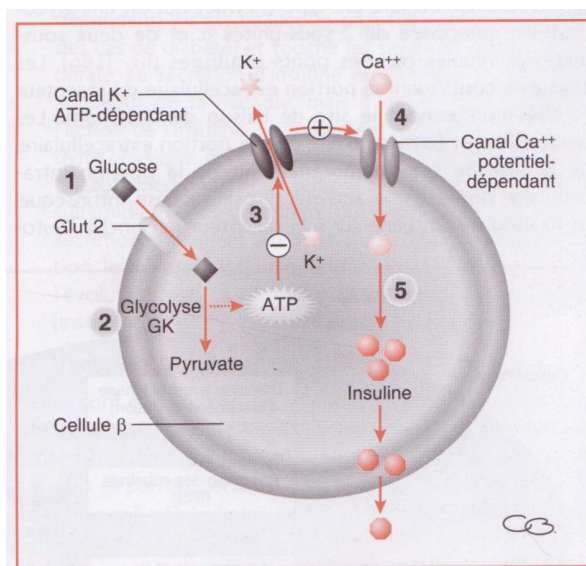


Figure 15 : Mécanismes cellulaires de la sécrétion d'insuline (Physiologie humaine, Guénard, 2009)

La réponse à une stimulation par le glucose des cellules  $\beta$  pancréatiques est biphasique comme le montre la figure 16. On aura dans une première phase, un pic précoce suivi d'une décroissance. Ce phénomène est lié à l'exocytose des granules contenant l'insuline préformée. Puis dans un deuxième temps, si la stimulation par le glucose persiste, on aura une augmentation progressive de la libération d'insuline jusqu'à un plateau, correspondant à la libération de l'insuline présente dans le pool de réserve.

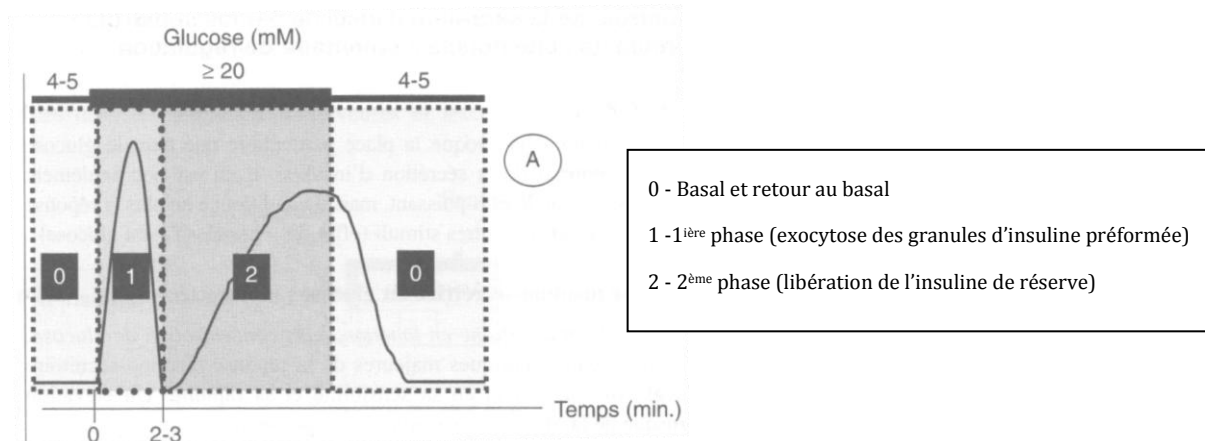


Figure 16 : Caractéristiques de la réponse insulino-sécrétoire à un stimulus constant d'insuline (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009)

L'exocytose des granules contenant l'insuline et le peptide C est soumise à des mécanismes d'expulsion ayant la caractéristique d'être pulsatiles. Il existe des oscillations rapides (toutes les 5 à 15 minutes) qui sont liées à une propriété biologique intrinsèque de la cellule  $\beta$  indépendante de la prise de repas et constituant la sécrétion basale d'insuline. Et, il y a également des oscillations lentes (toutes les 2 à 3 heures) correspondant aux pics post prandiaux (figure 17).



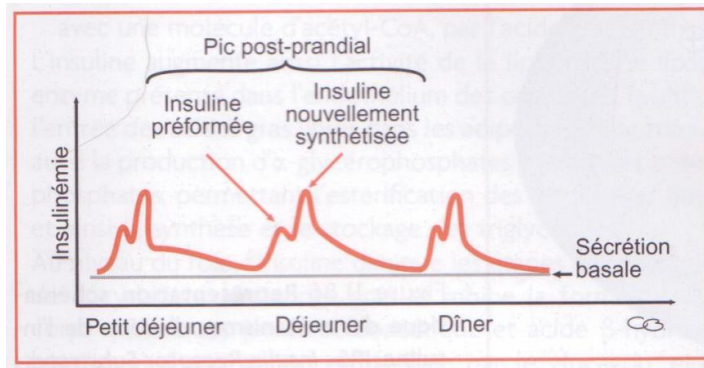


Figure 17 : Profil sécrétoire de l'insuline au cours du nyctémère (Physiologie humaine, Guénard, 2009)

Pour agir, l'insuline se lie à des récepteurs spécifiques exprimés sur la plupart des cellules et en particulier, dans les tissus cibles tels que le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le pancréas et le cerveau. Le nombre de récepteurs présents varie selon le tissu considéré mais également selon certains facteurs : l'obésité, le diabète de type 2, l'acromégalie ou encore les oestro-progestatifs diminuent leur nombre alors que l'activité sportive et la restriction alimentaire l'augmente. Comme le montre la figure 18, le récepteur de l'insuline est constitué de 2 sous-unités  $\alpha$  extracellulaires et de 2 sous-unités  $\beta$  à courte portion extracellulaires, transmembranaires et intracellulaires. Des ponts disulfures relient les différentes sous-unités entre elles.

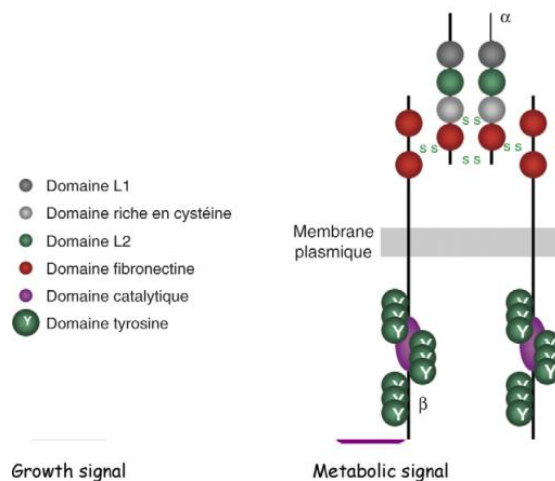


Figure 18 : Structure du récepteur de l'insuline (Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires, Assié et coll., 2004)

C'est au niveau des chaînes  $\beta$  que l'on aura une activité tyrosine kinase. Lorsque l'insuline se fixe sur ce récepteur, une autophosphorylation le rend actif. Il sera alors capable de phosphoryler différents substrats sur leurs résidus tyrosine et en particulier les protéines IRS (pour *Insulin receptor substrate*) ou encore les protéines Shc (pour *Src Homology 2/ $\alpha$  Collagen-related*) provoquant l'activation de 2 grandes voies : celle des MAP (pour *Mitogen Activated Protein*) kinases et celle des PI3 (pour *phosphatidylinositol-3*) kinases (figure 19). L'insuline et le récepteur seront alors tous

deux internalisés par endocytose dans des endosomes. Ainsi, le complexe insuline-récepteur pourra exercer son activité tyrosine-kinase sur des substrats situés à distance de la membrane plasmique. Ensuite, l'insuline sera dégradée et les récepteurs recyclés.

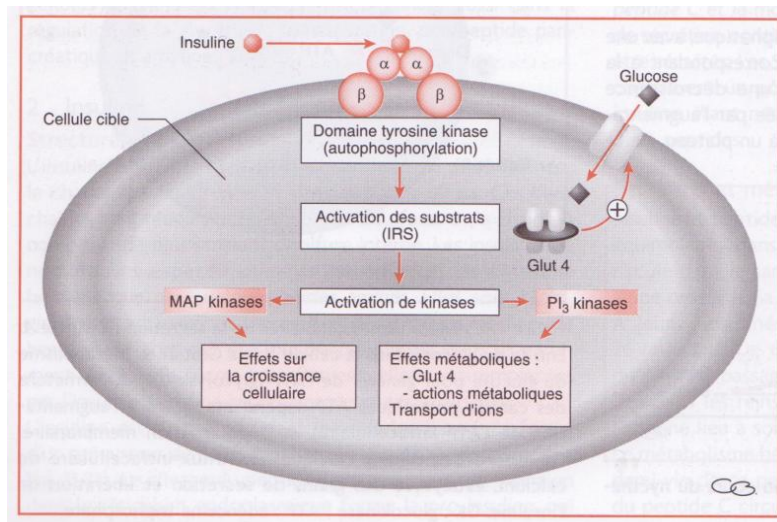


Figure 19 : Représentation schématique des mécanismes d'action de l'insuline (Physiologie humaine, Guénard, 2009)

Concernant le métabolisme glucidique, l'insuline favorise le transport du glucose dans les cellules par le transporteur GLUT-4 et son utilisation immédiate grâce à sa phosphorylation en glucose-6-phosphate (par action de la glucokinase). Au niveau du foie, l'insuline stimule la synthèse de glycogène en activant la glycogène synthase. À l'inverse, elle inhibe la glycogénolyse par diminution de l'activité de la glycogène phosphorylase. Enfin, elle stimule la glycolyse par activation de la glucokinase, de la phosphofruktokinase, de la pyruvate kinase et de la pyruvate déshydratase et à l'inverse inhibe les enzymes de la néoglucogenèse tel que le glucose-6-phosphatase et la phosphoénolpyruvate carboxylase (PEPCK). Au niveau du muscle, l'insuline favorise le transport du glucose et la synthèse de glycogène, et au niveau des adipocytes, elle augmente la capacité de la cellule à capter le glucose. En somme, l'insuline est une hormone hypoglycémiante qui facilite l'utilisation du glucose soit dans l'immédiat (au niveau du foie et des muscles), soit dans le long terme (au niveau du tissu adipeux).

Concernant le métabolisme lipidique, l'insuline favorise le stockage des graisses en stimulant la lipogenèse et en inhibant la lipolyse au niveau du foie et du tissu adipeux.

Concernant le métabolisme protéique, elle possède une activité anabolisante par stimulation de la synthèse des protéines tout en inhibant l'activité enzymatique protéolytique.

Enfin, l'insuline favorise le passage des ions potassium à l'intérieur de la cellule et stimule la réabsorption rénale du sodium. Elle favorise également la croissance par stimulation de la libération des peptides IGF (pour *Insulin-like Growth Factors*)-I et -II. L'insuline inhibe la sécrétion de glucagon (hormone hyperglycémiante).

### 3.2.2.2.2 Le glucagon

Il s'agit de la principale hormone hyperglycémisante. C'est un peptide monocaténaire de 29 acides aminés (figure 20).

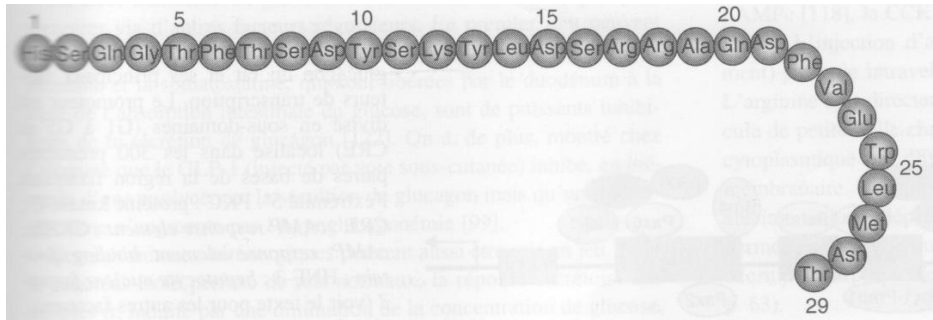


Figure 20 : Structure primaire du glucagon (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009)

Le glucagon est synthétisé sous forme de préproglucagon, puis est transformé en proglucagon par l'action de plusieurs enzymes protéolytiques. Cette prohormone ne subit pas les mêmes maturations selon qu'elle se trouve au niveau des cellules A pancréatiques, des cellules du cerveau, ou au niveau des cellules de l'intestin, entraînant ainsi des produits de maturation différents. Ce phénomène s'explique par la présence au sein des cellules d'un équipement enzymatique différent. Au niveau du cerveau et du pancréas, les peptides majoritaires seront le glucagon mais aussi le MPGF (pour *Major ProGlucagon-derived Fragment*). En revanche, dans l'intestin, c'est la glycétine et les GLP 1 et 2 qui seront formés. La figure 21 schématise les différents produits de maturation obtenus. De nombreux traitements du diabète de type 2 visent à administrer des molécules mimant la GLP-1 ou à inhiber sa dégradation car la fonction de ce peptide est de stimuler la synthèse et la sécrétion d'insuline hypoglycémisante.

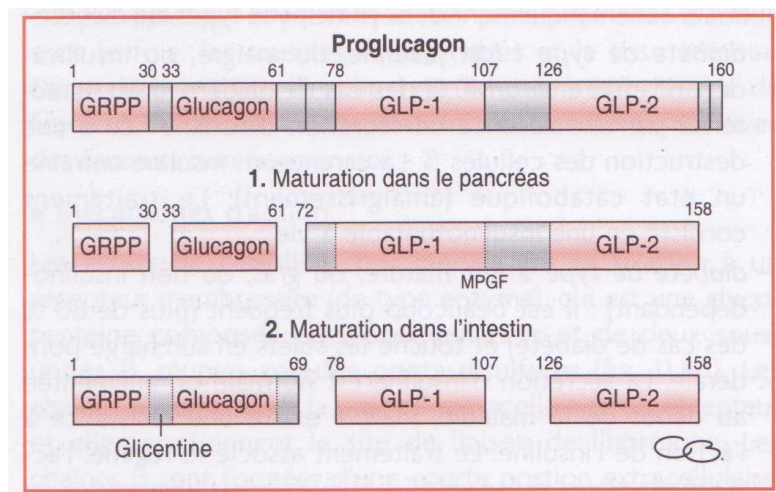


Figure 21 : Biosynthèse du glucagon (Physiologie humaine, Guénard, 2009)

La durée de vie du glucagon est courte (demi-vie de l'ordre de 5 à 10min) (Guénard, 2009) et sa dégradation sera essentiellement hépatique.

De nombreux facteurs hormonaux, métaboliques ou autres contrôlent sa synthèse et sa sécrétion.

Au cours d'un repas, les aliments riches en glucides et en acides gras libres inhibent sa synthèse ; au contraire, lorsqu'ils sont riches en acides aminés, ils la stimulent (lors des repas mixtes, c'est la stimulation qui prendra le dessus et on aura alors une légère augmentation du taux de glucagon).

Sur le plan hormonal, l'adrénaline stimule sa synthèse et sa sécrétion alors que la somatostatine et l'insuline l'inhibent. Chez les diabétiques, l'inhibition étant moins forte, on retrouve une hyperglucagonémie à l'origine de l'amplification de l'hyperglycémie post prandiale (Girard, 2011).

Il existe également un contrôle de la synthèse du glucagon par le système nerveux sympathique et parasympathique. C'est respectivement via l'adrénaline et l'acétylcholine qu'ils la stimulent.

Enfin, d'autres facteurs environnementaux entrent en compte : le taux de glucagon augmentera lors de situation de stress ou lors d'activité sportive.

Une fois libéré, le glucagon agira via un récepteur couplé à une protéine Gs (activatrice de l'adénylate cyclase) sur diverses cellules et en particulier, les hépatocytes et les adipocytes. L'adénylate cyclase forme de l'AMP cyclique (AMPc) à partir de l'ATP. L'AMPc se fixe à la sous-unité régulatrice de la protéine kinase A. Cette dernière est alors activée et va libérer sa sous-unité catalytique capable de phosphoryler les cellules cibles (figure 22).

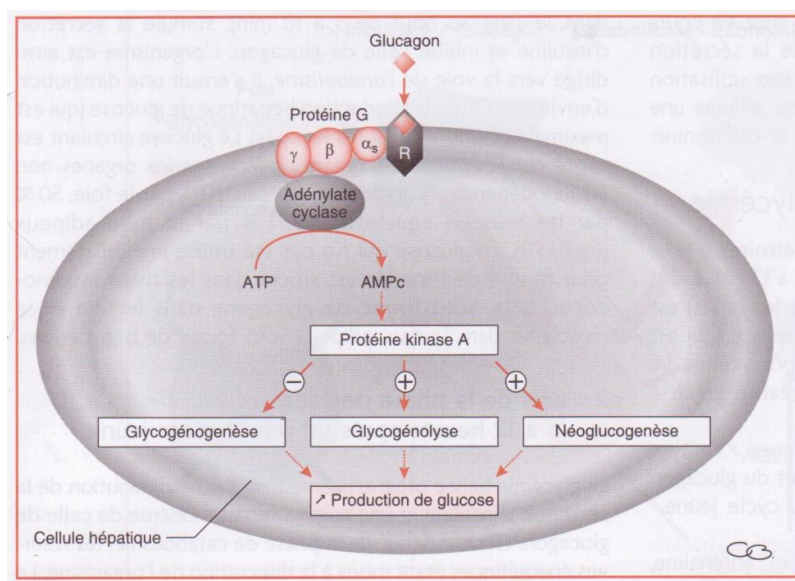


Figure 22 : Mécanisme d'action cellulaire du glucagon dans la cellule hépatique (R= récepteur du glucagon) (Physiologie humaine, Guénard, 2009)

Au niveau du foie, le glucagon aura pour rôle d'augmenter la production de glucose soit, en diminuant la glycolyse ou la synthèse de glycogène soit, en augmentant la

néoglucogénèse ou la glycogénolyse. Ce phénomène reste malgré tout dépendant du taux d'insuline. En effet, si le rapport glucagon/insuline est positif, c'est le catabolisme qui prédomine ; s'il est négatif, c'est l'anabolisme qui prend le dessus. De plus, on aura au niveau des hépatocytes une augmentation de la cétoxygénèse à l'origine de corps cétoniques, et une diminution de la lipogénèse.

Au niveau des adipocytes, le glucagon augmentera la lipolyse à l'origine de glycérol (substrat indispensable dans la néoglucogénèse hépatique) et d'acides gras libres (substrat énergétique des muscles et nécessaire à la cétoxygénèse hépatique).

D'autres cellules sont la cible du glucagon : au niveau de l'hypothalamus, le glucagon diminue l'activité des neurones sensibles au glucose ; au niveau rénal, il est responsable d'une augmentation de la filtration glomérulaire et de l'excrétion des phosphates et du sodium ; et au niveau du cœur, il augmente le rythme et la contractilité cardiaque.

Toutes ses fonctions font du glucagon un régulateur du besoin énergétique.

#### 3.2.2.2.3 La somatostatine

La somatostatine est une hormone sécrétée par les cellules  $\delta$  des îlots de Langerhans pancréatiques mais également par l'hypothalamus, le cerveau, le tractus gastro-intestinal... Elle possède une grande variété d'effets car elle a une action aussi bien centrale que périphérique sur des cibles cellulaires très diverses. Un repas riche en glucides, lipides et protéides va stimuler sa sécrétion et elle pourra alors jouer son rôle qui est d'inhiber les fonctions gastro-intestinales (vidange gastrique, motricité intestinale, contraction vésiculaire...) et les fonctions pancréatiques (sécrétions de glucagon et d'insuline). La sécrétion de cette hormone est inhibée par l'insuline.

#### 3.2.2.2.4 Le polypeptide pancréatique (PP)

Le PP dont la sécrétion est stimulée par le nerf vague, les repas riches en protéides et l'activité physique aura pour action d'inhiber les sécrétions de suc pancréatique ainsi que la contraction de la vésicule biliaire et la motilité gastro-intestinale.

#### 3.2.2.2.5 L'amyline

La sécrétion d'amyline par les cellules  $\alpha$  est stimulée par les repas riches en glucose. Son action sera de réguler le taux de glycémie en synergie avec l'insuline en inhibant la sécrétion de glucagon et la vidange gastrique.

## 3.3 Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie qui associe deux troubles métaboliques : un défaut de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques (par perte de fonction mais aussi par baisse de la masse cellulaire) et une insulino-résistance, c'est-à-dire une diminution de la sensibilité tissulaire aux effets de l'insuline en particulier au niveau des muscles squelettiques, du tissu adipeux blanc et du foie. Cette pathologie multifactorielle complexe est liée à l'association de facteurs génétiques et environnementaux : l'expression des gènes de susceptibilité dépend du comportement alimentaire du sujet (sédentarité, consommation excessive de sucres rapides et de graisses saturées). Bien que la susceptibilité génétique paraisse nécessaire, elle n'est pas suffisante pour conduire à l'apparition de la maladie. (Vaxillaire et Froguel, 2003) L'environnement est donc un facteur déterminant dans le développement du diabète de type 2 et une bonne hygiène de vie peut ainsi ralentir l'apparition de la maladie voire l'enrayer. (Grimaldi, 2009)

### 3.3.1 Les différentes phases du diabète de type 2

Les anciennes théories mentionnaient que, dans cette pathologie, deux phases se succèdent : tout d'abord, l'insulino-résistance, puis l'hyper-insulino-sécrétion pour compenser l'insulino-résistance conduisant progressivement à un épuisement pancréatique. Au contraire, aujourd'hui, il semble admis que l'insulino-résistance et la baisse de sécrétion pancréatique évoluent de façon parallèle dès le début de la maladie. L'évolution de la pathologie aboutit à une aggravation de l'insulino-résistance et de la défaillance des cellules  $\beta$  pancréatiques. Le patient devient alors insulino-requérant.

#### 3.3.1.1 L'insulino-résistance

Elle est définie comme l'altération de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles. L'obésité constitue un facteur majeur dans la survenue de ce phénomène. Cependant, une insulino-résistance peut se développer chez des sujets présentant une adiposité abdominale excessive mais dont l'indice de masse corporelle (IMC) est normal (Boulogne et Vantghem, 2004).

L'insulino-résistance est la résultante de différents mécanismes : la toxicité exercée par l'excès de métabolites lipidiques sur les cellules musculaires, l'inflammation du tissu adipeux, le stress oxydatif ainsi qu'une altération mitochondriale (Barquissau et Morio, 2011). Une fois installée, la perte de sensibilité à l'insuline va se manifester :



au niveau des adipocytes où il y aura une moindre inhibition de la lipolyse ;  
au niveau du foie où on observera une augmentation de la production de glucose par néoglucogenèse et ;  
au niveau des muscles squelettiques où le glucose sera moins capté par les cellules musculaires mais également moins utilisé car il y a une oxydation préférentielle des acides gras aux dépens de celle du glucose (Barquissau et Morio, 2011).

Il en résultera donc une augmentation de la glycémie.

Isolée, l'insulino-résistance ne peut être responsable d'un diabète. Elle est obligatoirement associée à une altération de l'insulino-sécrétion.

### 3.3.1.2 Anomalies de l'insulino-sécrétion

Le déficit de sécrétion en insuline apparaît très tôt dans la pathologie. Il serait dû à la fois à une altération de la fonction des cellules  $\beta$  mais aussi à une perte en masse de ces cellules. L'origine semble être à la fois génétique (facteurs de susceptibilité génétiques) mais aussi environnementale *in utero*. En effet, il existe une corrélation entre un défaut d'apport en nutriments et en acides aminés pendant la vie fœtale (et à fortiori, un faible poids à la naissance) et une insuffisance de développement des ilots pancréatiques pouvant aboutir à un diabète de type 2 à l'âge adulte.

L'insulino-résistance est responsable de l'augmentation des besoins en insuline. Chez les sujets sans prédisposition génétique au diabète de type 2, ces besoins sont compensés par une hypersécrétion d'insuline permettant de garder une glycémie normale. En revanche, chez les sujets prédisposés au diabète de type 2, les cellules  $\beta$  sont incapables de fournir une quantité d'insuline suffisante pour répondre aux besoins augmentés. La glycémie s'élève peu à peu et aboutit à un diabète franc (Monnier, 2010).

#### 3.3.1.2.1 Les anomalies fonctionnelles

Chez un diabétique de type 2, il apparaît de façon prématurée différentes anomalies :

Tout d'abord, on retrouve une perte du caractère pulsatile de la sécrétion insulinaire à l'origine d'un besoin plus élevé en insuline pour maintenir une glycémie normale. De plus, la diminution voire la disparition de la sécrétion oscillatoire chez le diabétique conduit à une surcharge calcique au sein des cellules de l'îlot provoquant une apoptose cellulaire (Monnier, 2010).

On a également une anomalie de la cinétique de la sécrétion en insuline qui se manifeste par une perte de la phase précoce de la sécrétion d'insuline (figure 23) pourtant primordiale puisqu'elle prépare le foie à l'hyperglycémie et augmente la clairance du glucose.

On rencontre aussi une anomalie qualitative avec une hypersécrétion de pro-insuline et de peptides immatures (40% des sécrétions des cellules  $\beta$  chez les diabétiques de type 2 contrairement à 5% chez les patients indemnes de la maladie (Monnier, 2010)). Cette anomalie semble donc être un marqueur du diabète de type 2.

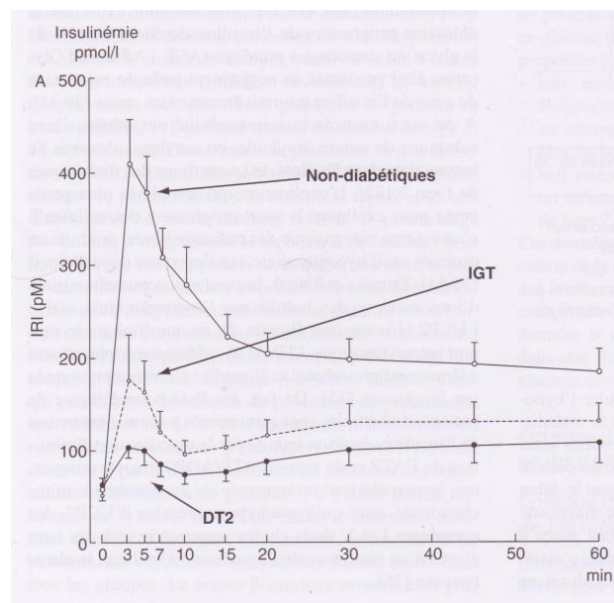


Figure 23 : Phase précoce de l'insulino-sécrétion après administration intraveineuse de glucose chez les patients intolérants au glucose et les diabétiques de type 2 (Diabétologie, Monnier, 2010)

Par la suite, une anomalie quantitative et évolutive de l'insulino-sécrétion s'installe. Elle se traduit par une insulinopénie franche qui touche la sécrétion d'insuline autant basale que postprandiale. Cette altération est évolutive dans le temps : il semble que cette diminution de sécrétion débute 7 à 8 ans avant le diagnostic de la maladie et se poursuit pour aboutir à l'insulino-requérance du patient 10 à 12 ans après le diagnostic (Monnier, 2010). L'origine de ce phénomène n'est pas encore bien connue mais la lipotoxicité et la glucotoxicité causées par l'hyperglycémie chronique ou le dépôt de substance amyloïde dans les ilots de Langerhans semblent les hypothèses les plus plausibles.

### 3.3.1.2.2 La perte de masse cellulaire $\beta$

Contrairement aux personnes obèses qui pour faire face à l'insulino-résistance des tissus à l'insuline ont une quantité augmentée en cellules  $\beta$ , les diabétiques de type 2 ont une



masse cellulaire plus faible (Monnier, 2010). A la découverte du diabète, on estime que 50% des cellules  $\beta$  sont détruites (Grimaldi, 2009). Cette perte est causée non seulement par une augmentation de l'apoptose cellulaire mais aussi par une accumulation au sein des ilots de dépôts amyloïdes (retrouvée chez 90% des diabétiques de type 2) (Grimaldi, 2009).

### 3.3.1.3 L'insulino-requérance

La diminution au fur et à mesure du temps, de la sécrétion insulinique aboutit à une phase où le patient nécessite une administration d'insuline pour réguler sa glycémie. Le patient est alors dit « insulino-requérant » ou « insulino-nécessitant ».

## **4. FACTEURS DE PREDISPOSITIONS**

Le risque de survenue d'un diabète de type 2 résulte de facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent être modifiables (le surpoids, la sédentarité ou l'alimentation) ou non (l'âge, les antécédents familiaux...) (Bihan, 2011). L'étude des indiens Pima illustre bien ce phénomène. Au cours de cette recherche, trois populations ont été observées. Les indiens Pima d'Arizona (Etat-unis) et ceux du Mexique ont en commun un patrimoine génétique (et donc les mêmes gènes de susceptibilité au diabète de type 2) ; en revanche, ils diffèrent sur leur localisation géographique et donc leur mode de vie. Malgré une alimentation moins riche en calories, la prévalence du diabète de type 2 est 5,5 fois plus élevée chez les indiens américains. Ceci est dû à la consommation de nourriture plus riche en lipides et à une activité physique moins intense. Ces données montrent la part importante de l'environnement sur l'apparition d'un diabète de type 2. Des mexicains non-Pima ont également été observés. Malgré un mode de vie similaire, la prévalence est 2,9 fois plus élevée chez les indiens Pima que chez les mexicains non-Pima. Ces résultats témoignent de l'importance de la prédisposition génétique dans le déterminisme du diabète de type 2 (Duclos et coll., 2010 ; Grimaldi 2009).

### **4.1 Les facteurs génétiques**

Au sein d'une population partageant le même environnement, il existe un risque variable entre les individus, de développer un diabète de type 2 (Bonfond et Froguel, 2011). Des études ont identifié des polymorphismes génétiques associés à la pathologie. En effet, des gènes favoriseraient une baisse de l'insulino-sécrétion et une perte de la sensibilité à l'insuline. (Riveline, 2011). De plus, des études épidémiologiques renforcent l'hypothèse de l'existence de gènes de susceptibilité en montrant une concordance élevée des paires de jumeaux homozygotes (80%-90% ce qui est supérieure à celle des paires hétérozygotes) et une fréquence élevée en présence d'atteinte des parents au premier ou second degré (50% si les 2 parents sont atteints contrairement à 3% dans la population générale) (Guillausseau et coll., 2008). Ces phénomènes établissent donc une corrélation entre la composante génétique et l'apparition de la maladie. Il conviendra alors de surveiller les patients ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2.

## 4.2 Les facteurs environnementaux

La progression importante de l'obésité et le vieillissement de la population constituent les deux principales causes de l'apparition du diabète de type 2. (Virally et coll., 2007).

Une étude des facteurs pouvant être associés au développement du diabète de type 2 a été réalisée par l'HAS (Haute Autorité de Santé) dans le but de mieux cibler les prétendants à un dépistage (Poutignat et Hirtzlin, 2003).

### 4.2.1 Les facteurs non modifiables :

L'origine ethnique est un fort marqueur de risque. L'incidence du diabète de type 2 est diminuée pour les populations caucasiennes ou non caucasiennes ayant maintenu un mode de vie traditionnelle ; en revanche, elle serait augmentée pour les populations non caucasiennes et/ou migrantes ayant opté pour un mode de vie occidentale (l'exemple des indiens Pimas mentionné précédemment illustre bien ce phénomène).

L'âge constitue également un facteur de risque. La prévalence de la maladie augmente de façon régulière au fur et à mesure des années en particulier à partir de l'âge de 40 ans comme le montre le tableau 1. En effet, le vieillissement s'accompagne de façon physiologique d'une légère diminution de la sécrétion d'insuline et surtout d'une augmentation de l'insulino-résistance par anomalie post-récepteur au niveau musculaire en particulier (Grimaldi, 2009).

Tranche d'âge	Prévalence
< 25 ans	0,56 %
25-34	0,73 %
35-39	0,63 %
40-44	1,27 %
45-49	2,35 %
50-54	4,67 %
55-59	6,33 %
60-64	8,43 %
65-69	10,99 %
70-74	11,66 %
75-79	13,96 %
≥ 80	8,21 %

Tableau 1 : Prévalence du diabète traitée par tranche d'âge (Principe de dépistage du diabète de type 2, Poutignat et Hirtzlin, 2003)

## 4.2.2 Les facteurs liés au mode de vie :

La sédentarité ainsi que le comportement alimentaire du patient sont des facteurs de risque à la fois du diabète mais aussi de l'obésité. Les patients ayant une activité physique ont un risque moindre de devenir diabétique : il a été démontré que marcher plus de 2h30 par semaine réduirait de 65% le risque d'apparition d'un diabète de type 2 (Duclos et coll., 2010). Cet effet protecteur serait effectif pour une activité physique modérée à intense (marche rapide, vélo, jogging...) mais également pour celle de faible intensité (marche, jardinage...). Le régime alimentaire, quant à lui, influence l'excès pondéral et les dyslipidémies.

Outre les risques sur le plan cardio-vasculaire et carcinologique, le tabac semble pouvoir contribuer à l'apparition d'un diabète de type 2 en particulier à partir de 15-20 cigarettes par jour. Même si l'implication physiopathologique directe du tabac n'est pas encore démontrée, plusieurs études suggèrent que le tabagisme contribuerait à la survenue d'une résistance à l'insuline et favoriserait l'accumulation de tissu adipeux au niveau abdominal (Gourdy, 2009). De plus, le tabagisme est fréquemment associé à des habitudes de vie néfastes pour la santé (sédentarité, consommation excessive d'alcool et insuffisante de fibres, fruits et légumes).

Le stress et le manque de sommeil sont eux aussi des facteurs de risque dans l'apparition de la maladie. Des recherches ont démontré qu'un manque de sommeil augmente l'appétit, la faim et l'insulino-résistance et diminue la sécrétion d'insuline (Viot-Blanc, 2010).

Le patient peut modifier son mode de vie et ainsi réduire le risque de survenue du diabète en agissant sur ces facteurs.

## 4.2.3 Les facteurs cardio-vasculaires :

Ce sont : l'obésité, l'hypertension artérielle, les anomalies du bilan lipidique et de la glycorégulation.

Concernant l'obésité : c'est le principal marqueur de risque dans la survenue d'un diabète : une étude démontre que l'obésité constitue un facteur de risque plus élevé que la sédentarité (Duclos et coll., 2010) d'autant plus lorsque la localisation de la graisse est abdominale (on parle alors d'«obésité androïde»). L'excès pondéral peut être mesuré

par l'intermédiaire de l'IMC (pour *Indice de Masse Corporelle*) dont la valeur seuil a été fixée à 28 kg/m<sup>2</sup> ou par les indicateurs d'obésité centrale (mesure du tour de taille, du tour de hanches et rapport tour de taille/tour de hanche).

Concernant l'hypertension artérielle : la prévalence de la maladie augmente lorsque le patient a une pression artérielle supérieure à 140 mmHg pour la pression systolique et supérieure à 90 mmHg pour la diastolique.

Concernant les anomalies du bilan lipidique : elles sont caractérisées par une concentration en HDL (pour *High-Density lipoprotein*)-cholestérol inférieure à 0,35 g/L (soit 0,9 mmol/L) et en triglycérides supérieure à 2,0 g/L (soit 2,3 mmol/L).

Concernant les anomalies de la glycorégulation : les antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun (définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/L) ou d'intolérance au glucose (définie par une glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose comprise entre 1,4 et 2,0 g/L) constituent eux aussi des facteurs de risque.

L'ensemble de ces facteurs de risque sont retrouvés dans le syndrome métabolique qui est caractérisé par une association de désordres métaboliques. L'OMS, l'EGIR (pour *European Group for the study of Insulin Resistance*) et le NCEP (pour *National Cholesterol Education Program*) ont proposé des définitions et le choix de certains critères présentés dans le tableau 2.

Critères	OMS (1998)	NECP-ATPIII (2001)	IDF <sup>a</sup> (2005)
Insulinorésistance	HOMA > 4,3		
Diabète type 2	présent		
Glycémie (mg/dl)	≥ 110 ou diabète connu	≥ 110 ou diabète connu	≥ 100 ou diabète connu
HDL cholestérol (mg/dl)	< 35 (H), 39 (F)	< 40 (H), 50 (F)	< 40 (H), 50 (F)
Triglycérides (mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
PAS/PAD (mmHg)	≥ 140/ ≥ 90 ou TTT	≥ 130/ ≥ 85 ou TTT	> 130/ > 85 ou TTT
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	> 30		
Obésité viscérale	Rapport T/H > 0,90 (H), 0,85 (F)	Périmètre abdominal (cm) > 102 (H), 88 (F)	Périmètre abdominal (cm) > 94 (H), 80 (F) ( <i>européens</i> )
	1 critère obligatoire parmi les 3 possibles +2	3 critères	Critère obligatoire + 2

En gras : critère obligatoire.  
 NECP : National Cholesterol Education Program ; ATPIII : Adult Treatment Panel III ; IDF : International Diabetes Federation ; T/H : taille/hanche ; PAS/PAD : pression artérielle systolique/diastolique ; TTT : traitement ; IMC : index de masse corporelle.  
<sup>a</sup> Pour IDF, le critère périmètre abdominal est variable selon l'ethnie. Les personnes avec une histoire de diabète et/ou d'hypertension artérielle sont classées comme ayant une glycémie et/ou une pression artérielle élevée.

Tableau 2 : Définition du syndrome métabolique (Quel bilan et quel suivi métabolique doit-on faire dans le SAHOS? Pour quel patient?, Frija-Orvoën, 2009).

Au long terme, les patients présentant ce syndrome sont susceptibles de présenter des complications et en particulier un diabète de type 2 ainsi que des maladies cardiovasculaires tel qu'une athérosclérose ou une coronaropathie.

#### 4.2.4 Antécédents gynécologiques :

Des antécédents de diabète gestationnel, d'avortements spontanés à répétition ou d'accouchement d'enfant présentant un poids à la naissance élevé (macrosomie fœtale supérieure à 4 kg selon l'étude DESIR pour *Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino Résistance*) augmentent le risque de survenue d'un diabète de type 2 chez la mère.

Il existe un risque accru de développer un diabète de type 2 chez les femmes présentant un syndrome d'ovaire polykystique. Ce syndrome associant une dysovulation et une hyper androgénie est régulièrement retrouvé chez les femmes insulino-résistante ou obèses.

#### 4.2.5 Autres antécédents personnels :

De nombreuses études ont été réalisées depuis la fin des années 80 et ont permis de mettre en évidence une corrélation entre un faible poids de naissance et la survenue d'un diabète de type 2 une fois l'âge adulte atteint. Ce faible poids de naissance serait causé par un retard de croissance intra-utérin engendrant, dans certains cas, un rattrapage staturo-pondéral en post-natal à l'origine d'une insulino-résistance dès le plus jeune âge (2 premières années de vie) pouvant évoluer vers un diabète de type 2 à l'âge adulte. La baisse de la sensibilité à l'insuline a été évaluée par des études à 20% chez des sujets d'une vingtaine d'années étant nés avec un petit poids de naissance. Cependant, cette insulino-résistance ne serait réelle que lorsque les enfants ont présenté une croissance de rattrapage post-natal (Beltrand et Lévy-Marchal, 2008).

Les antécédents de diabète induit temporairement tel que par exemple le diabète cortico-induit, sont également des marqueurs de risque. En effet, une étude a montré que 26% des sujets ayant présenté une réponse hyperglycémique à la suite de l'utilisation de glucocorticoïde sont devenus diabétiques de type 2 dans les 7 ans qui ont suivi alors que seulement 4% des sujets n'ayant pas présenté cette réponse le sont devenus (Gagliardi et Le Jeune, 2012).

# 5. HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE

## TYPE 2 : CLINIQUE ET BIOLOGIE

### 5.1 Les différentes périodes dans le diabète de type

#### 2

Contrairement à la symptomatologie de départ du diabète de type 1 qui est bruyante, le diabète de type 2 est fréquemment silencieux. La maladie évolue de façon asymptomatique ou pauci-symptomatique durant une dizaine d'années. Le diagnostic se fait souvent de manière fortuite lors d'un dosage systématique de la glycémie.

Cinq périodes se succèdent au cours de la maladie comme le montre la figure 24 :

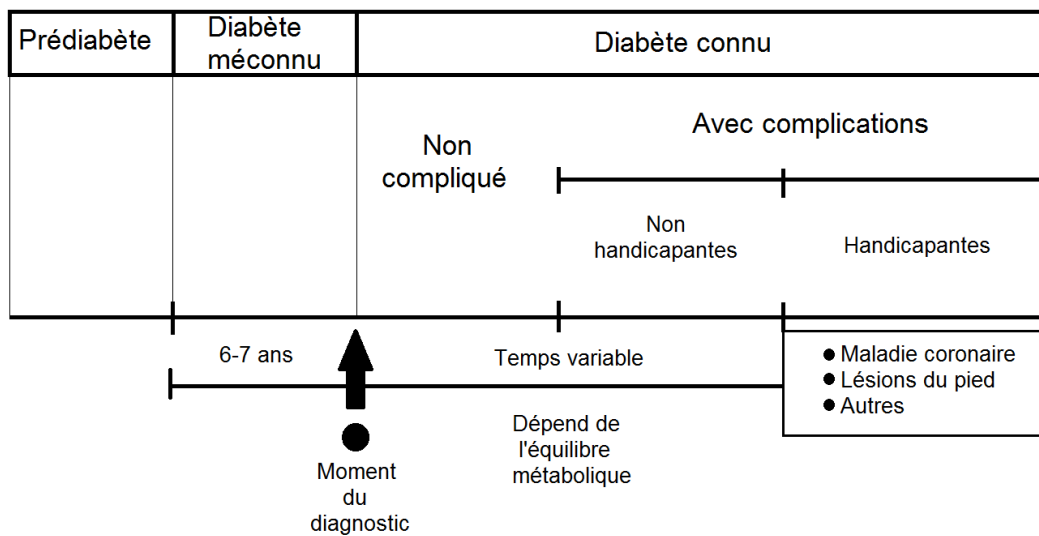


Figure 24 : Histoire naturelle du diabète de type 2 (Diabétologie, Monnier, 2010)

### 5.1.1 La période de pré-diabète

Durant cette période, le sujet est normo-glycémique à jeun mais il présente généralement des anomalies cliniques ou biologiques potentiellement athérogènes ou thrombogènes qui sont le reflet de l'insulino-résistance. Les caractéristiques présentées par le sujet sont regroupées sous le nom de «syndrome métabolique» et sont les suivantes :

- Obésité abdominale
- Hypertension artérielle
- Hypertriglycéridémie
- Hypo-HDL-cholestérolémie
- Anomalie de la glycémie (intolérance au glucose)

Malgré la caractéristique asymptomatique, cette situation est à considérer avec attention car c'est un état annonciateur du diabète qui évoluera dans ce sens si aucune mesure préventive adéquate n'est prise.

### 5.1.2 Etape du diabète méconnu

Le sujet est diabétique mais l'ignore car la maladie n'a pas été diagnostiquée par un dépistage adéquat. Cette période peut s'étendre sur plusieurs années (6 à 7 ans en moyenne) et peut conduire à des complications.

### 5.1.3 Etape du diabète connu

Lorsque le diagnostic de diabète de type 2 est établi, la maladie peut présenter trois modalités selon son stade évolutif :

- Diabète connu sans complication lorsque le diabète est récent
- Diabète connu avec complications non handicapantes lorsqu'il n'y a pas d'expressions cliniques des complications (exemple : rétinopathie sans trouble de l'acuité visuelle)
- Diabète connu avec complications handicapantes (exemple : artériopathie avec claudication intermittente ou avec troubles trophiques). Ce stade est l'étape la plus évoluée du diabète sucré.



## 5.2 Circonstances de découverte

Dans la majorité des cas, la découverte de la maladie se fait de façon fortuite : lors d'un contrôle de routine ou lors d'un dépistage effectué tous les 3 ans chez les patients de plus de 45 ans présentant un facteur de risque de la maladie. Le délai de réalisation de ce dépistage est raccourci à un an lorsqu'il s'agit de patients cumulant plusieurs facteurs de risque ou ayant des antécédents d'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie modérée à jeun (Grimaldi, 2009).

La survenue de complications spécifiques ou non au diabète peut également révéler la maladie. Un diabète de type 2 sera suspecté lors d'infections cutanéomuqueuses fréquentes (vulvo-vaginite, balanites par exemple) ou de signes d'atteintes oculaires ou d'atteintes vasculo-nerveuses avancées des membres inférieurs (mal perforant plantaire, gangrène distale par exemple) (Perlemuter et coll., 2003).

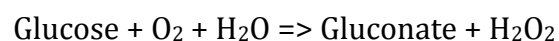
De façon plus rare, l'apparition d'un syndrome cardinal (polyphagie, polyurie, polydipsie) lors d'une carence sévère en insuline peut permettre le diagnostic d'un diabète de type 2 en phase d'insulino-requérance (Fischer et coll., 2009).

## 5.3 Diagnostic et bilan initial

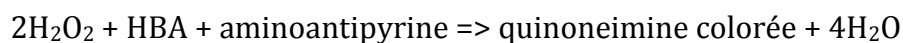
### 5.3.1 Diagnostic du diabète de type 2

Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (soit 7 mmol/L) à 2 reprises permet le diagnostic du diabète sucré. Le dosage de la glycémie se fait par la méthode de Trinder :

le glucose est d'abord oxydé en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) au cours d'une réaction catalysée par la glucose oxydase.



Le peroxyde d'hydrogène réagit alors avec de l'acide hydroxybenzoïque (HBA) et de la 4-aminoantipyrine en présence de la peroxydase pour former une quinoneimine colorée dont le maximum d'absorbance est située à 500 nm.



L'intensité de la coloration produite sera directement proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon. Le prélèvement de sang veineux se fait sur tube sec et 1 mL de sang suffit à la réalisation du dosage.

Une bandelette urinaire qui révélera une glycosurie importante (causée par l'hyperglycémie chronique) pourra également être réalisée. Ensuite, des arguments cliniques de probabilité seront recherchés pour permettre le diagnostic du diabète de type 2 : le sujet est d'âge mûr, il présente un surpoids ou une obésité ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) et un syndrome métabolique. La bandelette urinaire réalisée ne montre pas de cétonurie ou à défaut, celle-ci est faible (une croix). De plus, il existe des antécédents familiaux ou personnels de diabète de type 2, d'intolérance au glucose, de diabète gestationnel...

Il convient alors d'éliminer toutes causes iatrogènes d'hyperglycémie (corticoïde, bêtabloquants, diurétiques hypokaliémisants...), ainsi que les causes de diabète secondaire qui sont l'hémochromatose, la pancréatite chronique ou le cancer du pancréas.

### 5.3.2 Bilan initial

Une fois le diagnostic posé, une courte hospitalisation en diabétologie est nécessaire pour effectuer un examen initial. Celui-ci comporte un interrogatoire, un examen clinique et des examens complémentaires. L'interrogatoire porte sur le mode de vie et les habitudes alimentaires du patient en vue de l'intervention d'une diététicienne. Ensuite, l'examen clinique repose sur le calcul du rapport poids sur taille au carré (ou IMC), la mesure de la pression artérielle ainsi que l'auscultation du cœur, des vaisseaux du cou, de l'aorte abdominale et des artères fémorales. De plus, il y aura palpation des artères distales et évaluation de la sensibilité. Enfin, les examens complémentaires auront pour but de juger à la fois l'équilibre glycémique des trois derniers mois par l'intermédiaire du dosage de l'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ) ainsi que de vérifier l'existence de complications dégénératives dont la présence est fréquente au moment du diagnostic compte tenu du retard de diagnostic de la maladie. Il est alors réalisé :

- un bilan rénal comportant le dosage de la protéinurie sur 24 heures, la créatinémie et le calcul de la clairance

- un examen ophtalmologique avec un fond d'œil

- un examen neurologie complet

- un bilan du risque cardio-vasculaire avec un dosage des triglycérides, du cholestérol total, du HDL et du LDL-cholestérol mais également un doppler artériel des vaisseaux du cou, un électrocardiogramme de repos...

- un examen stomatologique complet avec un panoramique dentaire

- un examen cutané suivi de la visite d'un pédicure-podologue si nécessaire

# **DEUXIEME PARTIE : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE DEPISTAGE ET LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

L'évolution de la pratique officinale au fur et à mesure des années impose aux pharmaciens d'officine de nouvelles missions où l'interaction avec le patient devient primordiale (Rantucci, 2008). En effet, l'élaboration des médicaments est actuellement faite dans la majorité des cas par les laboratoires ne laissant aux pharmaciens d'officine qu'un rôle dans la distribution du médicament. C'est la raison pour laquelle un recentrage sur le cœur du métier semblait nécessaire. La nouvelle loi HPST du 21 juillet 2009 a profondément modifié le métier officinal en accordant au pharmacien la possibilité d'exercer de nouvelles missions de service public qui sont : la prévention, le dépistage, les conseils personnalisés... (Communiqué de presse de l'Ordre National des Pharmaciens parus le 3 mai 2012).

La progression constante de la prévalence du diabète de type 2 ainsi que la gravité de ses complications chroniques font de ce type de diabète, une pathologie qui nécessite une surveillance particulière que le pharmacien d'officine peut exercer dans le cadre de ces nouvelles missions.

Ainsi le pharmacien d'officine pourra jouer un rôle dans :

- Le dépistage et la prévention de la pathologie et de ces complications
- Les conseils (diététiques, thérapeutiques...)
- Le suivi du traitement

## **1. DEPISTAGE A L'OFFICINE**

Les nouvelles missions de la loi HPST ont permis aux pharmaciens d'officine d'élargir le cadre de leur activité. En décembre 2011, 35 pharmacies de la région Provence Alpes Côte d'Azur ont été choisies pour le lancement d'un programme expérimental de dépistage du diabète d'une année dont le but est le repérage de patients à risque, le

dépistage de la pathologie et le suivi des recommandations. Dans ce cadre, les pharmacies, rémunérées par l'ARS (pour *Agence Régionale de la Santé*), ont ciblé les patients de plus de 45 ans ayant un excès pondéral visible en particulier à localisation abdominale et n'ayant pas consulté leur médecin depuis plus d'un an. Après avoir obtenu l'accord des patients, les pharmaciens d'officine mesurent la pression artérielle, calculent l'IMC et contrôlent la glycémie capillaire. En cas de résultats préoccupants, les patients sont orientés vers leurs médecins traitants (Haroche, 2011). Un élargissement aux autres régions sera envisagé si cette étude montre des bénéfices pour la santé des patients.

En Limousin, le réseau Diablim en partenariat avec le réseau Néphrolim, l'ARS et l'ordre national des pharmaciens organise lui aussi une action de dépistage du diabète dans le but de réduire le référencement tardif des personnes atteintes de diabète et ainsi de limiter le risque de survenue des complications. Cette opération a lieu sur une semaine courant avril. Les pharmaciens complètent une fiche de recueil de données et remettent aux patients le bilan du dépistage et de la documentation.

*Concrètement au comptoir :*

*Le dépistage à l'officine nécessite en premier lieu de savoir repérer les sujets à risque. En effet, un dépistage systématique chez les sujets jeunes ou de poids normal serait peu productif et particulièrement coûteux. Le pharmacien d'officine devra donc être attentif à tout patient présentant les caractéristiques suivantes :*

- plus de 45 ans ;*
- origine non caucasienne ;*
- surpoids ;*
- traité pour hypertension artérielle ;*
- personne marginale pouvant être sorti du système de santé.*

*En présence d'un patient présentant plusieurs de ces particularités, le pharmacien devra interroger le patient sur son mode de vie (tabagisme, sédentarité, habitude alimentaire), sur ses antécédents familiaux (diabète de type 2 chez un parent proche) et personnels (diabète gestationnel ou induit) et sur les résultats des triglycérides et du cholestérol de sa dernière prise de sang. En fonction des réponses apportées par le patient, le pharmacien pourra lui expliquer ce qu'est le diabète de façon succincte et lui conseiller d'en parler avec son médecin.*

*De plus, en tant que professionnel de santé, la prévention fait partie des missions du pharmacien d'officine. Il devra donc édicter des conseils pour retarder la survenue du diabète de type 2 en particulier des mesures hygiéno-diététiques qui seront largement détaillées dans la partie « prise en charge thérapeutique ».*

## **2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge d'un patient diabétique de type 2 doit se faire de façon globale. Différentes options sont possibles : une modification du mode de vie (activité physique et alimentation), et des médicaments pris par voie orale et/ou injectable. La prise en charge doit donc être pluridisciplinaire et le pharmacien joue un rôle important de part sa proximité, sa disponibilité et ses connaissances sanitaires. Il devra conseiller le patient aussi bien sur son traitement médicamenteux que sur son mode de vie.

### **2.1 Les mesures hygiéno-diététiques**

Toute prise en charge d'un patient diabétique de type 2 doit commencer par des mesures nutritionnelles associées à une activité physique régulière. Ces mesures améliorent la sensibilité de l'insuline aux tissus et permettent ainsi de prévenir la maladie ou d'atteindre les objectifs glycémiques recommandés.

Différentes études ont été réalisées dans le but de déterminer si ces thérapeutiques non médicamenteuses étaient réellement efficaces en termes de prévention. Leurs résultats montrent qu'une modification du mode de vie permet de réduire de façon significative le risque de survenue d'un diabète de type 2. En effet, la diminution obtenue par ces différentes études oscille entre 28 et 58% (Cussac-Pillegand, 2011).

De plus, une perte de 5 à 10% du poids obtenue grâce à des mesures diététiques, ou grâce à une intervention médicale ou chirurgicale améliore le contrôle de la glycémie (Inzucchi et coll., 2012). En effet, la perte de poids entraîne une baisse de l'insulino-résistance et donc une augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus et une diminution de la production hépatique de glucose.

Ces mesures sont toutefois complexes à mettre en place car les patients acceptent mal les contraintes diététiques. C'est la raison pour laquelle il vaut mieux éviter les consignes alimentaires trop rigides, restrictives ou comprenant de nombreux interdits.

#### **2.1.1 Le surpoids, l'obésité et le diabète**

Selon l'étude Obépi, 31,9% des français de plus de 18 ans sont en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>) et 14,5% sont obèses (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>). Parmi les individus en surpoids, 6,2% sont diabétiques et parmi les individus obèses, 14,5% sont diabétiques. En absence de surpoids, seulement 2,2% de la population présente un diabète. Ces chiffres montrent

bien que la prévalence du diabète est plus élevée chez les personnes ayant un IMC augmenté.

La surcharge pondérale est habituellement définie en fonction de l'IMC :

$$\text{IMC (en kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Poids (en kg)}}{\text{Taille (en m}^2\text{)}}$$

L'IMC le plus favorable pour la santé est  $>18$  et  $<25$   $\text{kg/m}^2$ . Différents stades de surcharge pondérale sont définis selon l'IMC :

- 25 < IMC < 30 : Excès pondéral
- 30 < IMC < 35 : Obésité de grade I
- 35 < IMC < 40 : Obésité de grade II
- IMC > 40 : Obésité (morbide) de grade III

L'obésité est une maladie chronique. L'excès de poids augmente la mortalité et favorise l'apparition de nombreuses pathologies : outre le diabète de type 2, le patient en surpoids s'expose à des maladies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance veineuse des membres inférieurs... mais aussi, le syndrome métabolique, les dyslipidémies, des maladies pulmonaires et respiratoires et bien d'autres. Une prise en charge hygiéno-diététique chez le sujet diabétique de type 2 en surcharge pondérale s'impose donc pour éviter toutes les morbidités associées au surpoids chez un patient déjà fragilisé par l'exposition aux complications du diabète.

## 2.1.2 Les mesures diététiques

### 2.1.2.1 L'alimentation optimale

L'alimentation est vitale à l'homme. Elle apporte les nutriments et l'eau qui sont nécessaires pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Parmi les nutriments, on distingue :

- les macronutriments (protides, glucides et lipides) qui sont utilisés pour la constitution normale du corps ou comme ressource énergétique nécessaire à son fonctionnement ;
- les micronutriments (vitamines, minéraux et oligo-éléments) qui ne sont présents qu'en faible quantité et qui bien que n'apportant aucune énergie à l'organisme sont primordiales pour la croissance, la production d'énergie...

Le diététicien doit essentiellement contrôler et équilibrer les apports en macronutriments pour permettre une perte de poids ou un équilibre glycémique du diabétique ; c'est pourquoi nous ne détaillerons pas ici les micronutriments.

#### 2.1.2.1.1 Les macronutriments

##### Les protides

Ce sont les acides aminés, les peptides (assemblage d'une dizaine d'acides aminés), et les protéines (assemblage complexe et ordonné d'acides aminés).

Les protéines jouent un rôle dans la croissance et la constitution des os, des muscles, de la peau..., et dans le transport de l'oxygène. De plus, les protéines entrent dans la composition des hormones, des enzymes, des neurotransmetteurs...

Il existe 20 acides aminés parmi lesquelles on distingue les acides aminés essentiels (que l'organisme est incapable de fabriquer et qui doivent donc être apportés par l'alimentation), et les acides aminés non essentiels. Ces différents acides aminés peuvent être absents des aliments ou être présents mais à des concentrations différentes, et c'est la raison pour laquelle l'alimentation doit être variée pour permettre un apport complet. Les besoins en protides sont assurés par un apport de 0,83 g de protéines de bonne qualité par kg de poids corporel et par jour. Ce qui correspond à 10 à 15% de la ration alimentaire journalière (Martin et Potier de Courcy, 2012).

L'origine des protéines est animale ou végétale. Les protéines animales sont retrouvées dans la viande, le poisson, les œufs ou le lait de mammifères. Ces protéines sont intéressantes car elles sont bien équilibrées en acides aminés et elles sont riches en acides aminés essentiels. Cependant, ces aliments sont souvent riches en lipides (viandes, charcuterie, fromages) d'où la nécessité de diminuer leur apport au profit des protéines végétales. Ces dernières sont retrouvées dans les graines de céréales (blé, riz, maïs, seigle, avoine, ...), dans les graines de légumineuses (haricots, lentilles, soja, arachide, ...) ou dans la famille des composés (tournesol, colza). Même si les protéines végétales sont moins riches en lipide, la consommation seule de celles-ci ne serait pas suffisante pour assurer les besoins protidiques et exposerait le sujet à des carences en acides aminés essentielles (et en vitamine B12).

##### Les glucides

Egalement appelés hydrates de carbones, ils représentent notre principale source d'énergie et devraient représenter 50% à 55% de notre apport énergétique total quotidien (Martin et Potier de Courcy, 2012). On différencie les sucres simples (monosaccharides et disaccharides), des sucres complexes (polysaccharides). Notre

ration glucidique journalière devrait être composée de 10-15% de sucres simples et de 40% de sucres complexes.

Les monosaccharides sont le glucose, le fructose (fruits, miel), le galactose (lait), .... Les disaccharides sont le saccharose, le lactose, .... Le saccharose (association de glucose et de fructose) est notre sucre de table. Il est extrait de la canne à sucre ou de la betterave à sucre et il est présent dans les sucreries et les boissons sucrées. Le lactose (association de glucose et de galactose) est présent dans le lait (maternel ou de vache) et donc, dans les laitages. Ces sucres simples sont directement assimilables par notre organisme et augmentent la glycémie rapidement.

Les sucres complexes quant à eux doivent subir avant d'être assimilés, une hydrolyse plus poussée compte tenu de la complexité de leur structure. On distingue parmi les polysaccharides : les amidons (amylose et amylopectine) et la cellulose (fibres alimentaires). Les amidons sont contenus dans les céréales (blé, riz, maïs, ...), dans les tubercules (pommes de terre, manioc) et les légumes secs (lentilles, petits pois, haricots blanc...). Les fibres alimentaires sont des constituants des végétaux qui échappent en grande partie à la digestion et qui sont partiellement dégradées dans le colon. Ce sont des polysaccharides des parois des cellules végétales (cellulose, hémicellulose, pectine) ainsi que des amidons dits résistants car, étant entourés de fibres de cellulose, ils sont inaccessibles aux enzymes digestives. On retrouve ces fibres dans les fruits, les légumes, les céréales et les féculents. Un apport de 20 à 30 g de fibres par jour est conseillé (Martin et Potier de Courcy, 2012). On a deux catégories de fibres : les solubles et les non-solubles. Les fibres solubles gonflent en présence d'eau et forme un gel visqueux qui entoure les aliments. Ainsi, l'absorption des glucides et des lipides sera diminuée d'où une baisse de la glycémie postprandiale. Elles ont également des propriétés satiétogènes en diminuant la vitesse de la vidange gastrique. De plus, les bactéries anaérobies situées au niveau du colon vont hydrolyser les fibres solubles et fermenter les molécules obtenues pour donner des acides gras à courtes chaînes. Ces acides gras ont des propriétés bénéfiques (protection contre le cancer du colon, renforcement du système immunitaire digestif et baisse du taux sanguin de LDL-cholestérol). Les fibres solubles sont présentes dans les fruits, les légumineuses, les graines d'avoine ou d'orge.... Les fibres non solubles quant à elles, régulent le transit intestinal en stimulant le péristaltisme et la force de contraction colique. Ainsi, elles diminuent l'absorption des glucides et des lipides. De plus, elles ont une action détoxifiante (en effet, en diminuant le temps de contact entre la muqueuse et le polluant, elles diminuent son absorption).

Les aliments riches en glucides peuvent être classés en fonction de leur IG (pour *Index Glycémique*). Ils caractérisent la capacité d'un aliment à élever la glycémie par rapport à un aliment utilisé comme référence (sirop de glucose ou pain blanc). On le définit de la façon suivante :

$$IG \text{ (en\%)} = \frac{\text{Aire sous la courbe de la réponse glycémique sur 3 heures après ingestion d'un aliment à tester}}{\text{Aire sous la courbe de la réponse glycémique sur 3 heures après ingestion équivalente du glucide de référence}} \times 100$$



(Wolever, 2008). Ainsi, le glucose a un IG de 100%. Le fructose contenu dans les fruits étant très vite absorbé et métabolisé à un IG très faible (environ 20%). Le maltose entrant dans la composition des bonbons quant à lui a un IG très élevé (supérieur à 70%). On dit que l'IG est faible quand il est inférieur à 55%, moyen quand il est compris entre 56 et 70% et élevé quand il est supérieur à 70% (Médart, 2009). La figure 25 donne des exemples d'IG d'aliments.

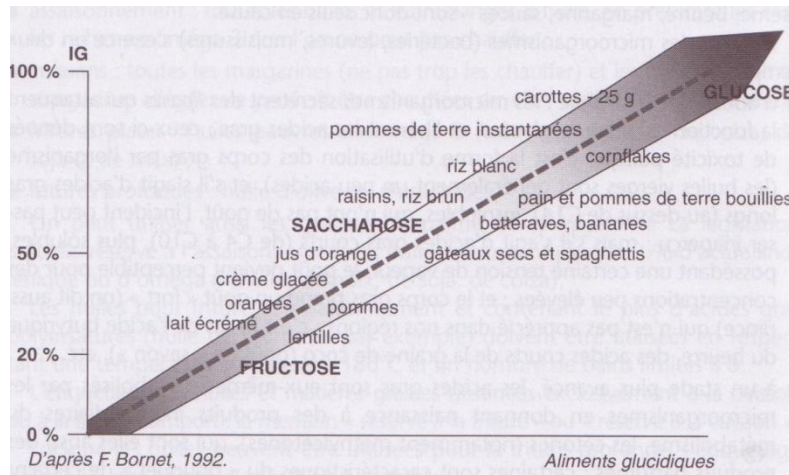


Figure 25 : Index glycémique de certains aliments (Diététique et nutrition, Apfelbaum et coll., 2009)

L'objectif de cette classification est d'éviter les pics hyper-glycémiques postprandiaux (ce qui s'avère utile en diabétologie). Cependant, cette notion d'IG pour un aliment ne constitue qu'une moyenne observée chez un groupe d'individus alors que la réponse glycémique est individuelle d'autant plus qu'elle est modifiée par la composition du repas mais aussi par le mode de préparation et de cuisson de l'aliment. De plus, l'IG du chocolat est faible ; néanmoins, il ne peut pas pour autant être consommé sans limite compte tenu de sa forte teneur en lipides : l'IG n'est donc pas le seul élément à prendre en compte pour mettre en place des mesures diététiques.

## Les lipides

Un apport en lipides totaux entre 35 et 40% de l'apport énergétique total quotidien est conseillé (Martin et Potier de Courcy, 2012). Deux familles de lipides sont distinguées : les lipides simples et les lipides complexes qui sont appelés ainsi car ils sont formés de l'association d'un lipide avec un sucre (cérébroside), un phosphore (phospholipide) ou un azote (lécithine, sphingomyéline). 98% des lipides alimentaires sont des triglycérides (un glycérol associé à 3 acides gras). Les acides gras saturés ne contiennent pas de double liaison contrairement aux acides gras mono-insaturés qui en ont une et polyinsaturés qui en ont plusieurs.

Les acides gras saturés sont l'acide laurique (C12 pour 12 carbones), myristique (C14), palmitique (C16) et stéarique (C18). Les apports en acides gras saturés totaux ne

devraient pas dépasser 12% des apports journaliers car leur consommation peut augmenter les risques d'obésité, de maladies cardiovasculaires et de cancer. L'acide laurique, myristique et palmitique (athérogènes quand ils sont consommés en excès) ne devraient pas quant à eux dépasser 8% de l'apport journalier (Martin et Potier de Courcy, 2012). Ces acides gras sont essentiellement retrouvés dans les produits d'origine animale en particulier dans la charcuterie, les viandes grasses (mouton, agneau, porc, entrecôte de bœuf...), le saindoux ou le fromage présentant plus de 40% de matière grasse. On en retrouve également dans certaines huiles végétales (huile de palme, de coco, de coprah et dans les margarines dures hydrogénées). De plus, les biscuits, pâtisseries, viennoiseries, quiches, pizzas, aliments panés, chips et plats cuisinés retrouvés dans les boulangeries ou fabriqués industriellement contiennent des huiles végétales hydrogénées, source d'acides gras saturés.

Les acides gras mono-insaturés sont essentiellement représentés par l'acide oléique. Ils devraient représenter 15 à 20% de l'apport journalier (Martin et Potier de Courcy, 2012) compte tenu de leur neutralité face au risque cardiovasculaire (Schlienger, 2011). Ils sont surtout présents dans les huiles végétales (huile d'olive, de colza, d'arachide ou dans les margarines non hydrogénées). On les retrouve également dans l'avocat, les olives, les fruits à coques (amandes, cacahouètes...), le poisson, ou le lait et le fromage de chèvre et de brebis.

Parmi les acides gras polyinsaturés, on différencie les oméga-6 dont le représentant est l'acide linoléique, et les oméga-3 dont le représentant est l'acide  $\alpha$ -linoléique. Leur apport nutritionnel respectif est de 4% et de 1% des apports journaliers. Les oméga-6 sont précurseurs des prostaglandines et des hypocholestérolémiants. On les retrouve dans les huiles végétales (tournesol, maïs). Les oméga-3 ont des propriétés antiagrégantes et hypotriglycéridémiantes. Ils sont retrouvés dans les huiles végétales (colza, noix, soja) mais également dans les poissons gras (saumon, maquereau, thon, hareng...).

#### 2.1.2.1.2 Caractéristiques des macronutriments

Les besoins en énergie dépendent d'un grand nombre de facteurs. Ils sont estimés à 2200 kcal/j (pour *kilocalorie par jour*) pour un homme et à 1800 kcal/j pour une femme. Les protéides et les glucides apportent tous les deux 4 kcal/g. Les lipides quant à eux apportent 9 kcal/g.

Le stockage des lipides sous forme de tissus adipeux s'effectue selon un rendement exceptionnellement bon (plus de 95%) alors que ce taux n'est que de 60% pour les protéides et de 75% pour les glucides.

Enfin, les pouvoirs de rassasiement et satiétogène des lipides sont moins bons que ceux des protides et des glucides.

Ainsi, une alimentation trop riche en lipides par rapport à une alimentation normale équilibrée présentera des apports en énergie, une lipogenèse et un volume alimentaire augmenté. Si ces apports ne sont pas compensés par des dépenses, il y aura une prise de poids pouvant aboutir à un surpoids ou à une obésité.

Il est également important de signaler que l'éthanol apporte 7 kcal/g : ainsi, un verre contient en moyenne 10 grammes d'éthanol soit 70 kcal ce qui constitue un apport calorique non négligeable d'autant plus que l'éthanol stimule l'appétit et diminue l'élimination des graisses (Schlienger, 2011).

### 2.1.2.1.3 L'équilibre alimentaire

L'alimentation optimale est basée sur un équilibre alimentaire que l'on peut représenter par une pyramide. Les aliments à privilégier sont situés en bas et ceux à limiter, en haut.

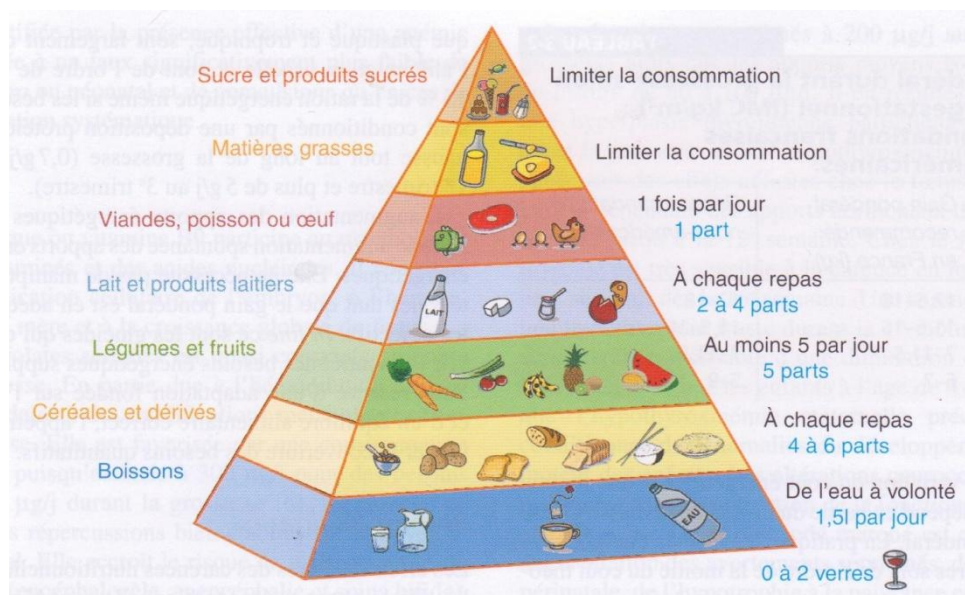


Figure 26 : Pyramide alimentaire (Nutrition clinique pratique, Schleienger, 2011)

Un repas optimal doit être constitué de 5 aliments qui sont : une portion de protéines (viande, poisson ou œuf), un féculent (céréales et dérivés), un légume, un laitage et un fruit. L'alimentation doit être variée pour permettre à l'organisme de puiser les différents nutriments dont il a besoin. Lors du repas, la sensation de rassasiement puis de satiété est obtenue entre autre grâce aux signaux générés par les mécanorécepteurs stimulés par une distension gastrique (Schlienger, 2011). L'estomac n'analyse donc pas la quantité de calories présente dans l'alimentation qu'il reçoit mais son volume. Ainsi, la consommation de légumes, de fruits et de laitages ne doit pas être négligée car ces aliments apportent un volume alimentaire important pour peu de calories. Les

personnes mangeant de gros volumes alimentaires ne sont pas systématiquement en surpoids ; ce qui importe, c'est l'apport calorique des aliments choisis. Il est également important de manger lentement et d'insister sur la mastication laissant ainsi le temps à la sensation de rassasiement de s'installer.

L'apport énergétique doit être correctement réparti sur la journée. On peut proposer 25% des apports au petit-déjeuner, 40% au déjeuner, 5% à la collation de l'après-midi et 30% au dîner.

Le petit-déjeuner est important car il articule souvent les sensations de faim et d'appétit de la journée.

Une collation dans la matinée n'est pas nécessaire (sauf pour les personnes ayant des horaires de travail du type 6h/14h). Au contraire, elle est responsable d'une « déstructuration » du déjeuner et donc d'un grignotage dans l'après-midi.

La consommation d'une collation dans l'après-midi peut être mise en place si celle-ci est peu calorique pour éviter de trop manger le soir, en particulier lors des repas entre amis où l'apéritif sera composé d'alcool et d'aliments riches en graisses (cacahouètes et autres gâteaux apéritifs). De plus, il est préférable de fractionner l'alimentation plutôt que de faire des gros repas où les apports ne seront pas utilisés et donc stockés.

Les apports du dîner doivent être diminués par rapport à ceux du déjeuner pour permettre la lipolyse qui est préférentiellement nocturne.

### 2.1.2.2 La prise en charge d'une personne en surpoids et diabétique de type 2

L'origine de l'excès pondéral est liée à un apport calorique trop important par rapport aux dépenses. La balance énergétique « apport-dépense » peut être rééquilibrée en pratiquant une activité physique et en contrôlant les apports énergétiques notamment en graisses et sucres. Cependant, la problématique du surpoids est plus complexe. Il convient d'essayer de comprendre les mécanismes qui poussent le patient à s'alimenter et les bénéfices qu'il en retire. Par exemple, des événements stressants peuvent être responsables de compulsions alimentaires ou un rythme de vie laissant peu de temps pour des repas structurés peut aboutir à des grignotages.

La prise en charge du patient diabétique de type 2 ayant un surpoids se fera entre autre par une approche diététique. La rencontre avec un diététicien aboutira à une prescription nutritionnelle ou pour être plus exact, à la dispensation de conseils

nutritionnels. En effet, le personnel de santé ne devra pas imposer de régime ni même d'interdit dans le but d'obtenir l'adhésion du patient à ces mesures.

Dans un premier temps, un bilan initial permettra d'évaluer le profil du patient. Il se compose d'un interrogatoire, d'une enquête alimentaire et de l'activité physique, d'une évaluation de l'état psychologique du patient ainsi que d'un examen physique.

L'interrogatoire permettra de retracer l'historique pondérale du patient ainsi que d'établir la présence de facteurs aggravants culturels ou génétiques lors d'antécédents familiaux d'obésité.

L'enquête alimentaire va définir quant à elle la typologie alimentaire (rythme, répartition, grignotages, type d'aliments consommés, quantité ingérée...), les circonstances de prises alimentaires ainsi que la motivation du patient à modifier ses habitudes alimentaires. Différentes techniques sont possibles. La plus intéressante est le semainier : le patient note ce qu'il consomme et en quelle quantité tout au long d'une semaine. Cette méthode a l'avantage de faire prendre conscience au patient de ce qu'il consomme réellement. De plus, il apporte des informations sur la différence entre les repas de la semaine et du week-end ou entre ceux du déjeuner et du dîner. D'autres méthodes peuvent être également utilisées : le rappel des 24 heures (on demande au patient ce qu'il a mangé dans les 24 heures qui précèdent ; cependant, les résultats peuvent être faussés si le patient a des problèmes de mémorisation), la fréquence de consommation de certains aliments ou encore l'histoire alimentaire (on demande au patient de décrire la prise alimentaire d'une journée habituelle) (Collège des enseignants de nutrition, 2011 ; Apfelbaum et coll., 2009).

L'enquête d'activité physique précise le type d'activité physique (cadre professionnel, quotidien, loisir) et souligne le niveau de sédentarité. Il est important également lors de cette enquête de rechercher les obstacles possibles à la pratique d'une activité. Cela peut être un problème de temps, d'argent, un handicap physique ou psychologique. Il est nécessaire de mettre en évidence ces éléments afin d'en trouver une solution.

L'état psychologique du patient doit être déterminé pour permettre une prise en charge globale qui va augmenter l'efficacité de la thérapeutique. Ainsi, il est important de détecter chez un patient une dépression, une anxiété ou des troubles du comportement alimentaire.

Ce bilan initial doit aboutir à l'élaboration d'un programme dont le but est une perte de poids allant de 5 à 15% ; cependant, l'objectif doit bien sûr être adapté à la capacité du patient. Ainsi, la simple stabilisation du poids peut être une cible tout à fait satisfaisante dans un premier temps. Les conseils à prodiguer doivent être simples, pratiques et

adaptés au patient. Un suivi régulier permettra de réajuster les conseils diététiques pour atteindre progressivement l'équilibre alimentaire adapté.

En ce qui concerne un patient en surpoids ou obèse, les conseils auront pour but de rétablir un rythme alimentaire sain (éviter les grignotages, 3 repas par jour adaptés au mode de vie du patient, petit déjeuner remplacé par une collation dans la matinée, manger lentement et à satiété...), ainsi que de corriger les erreurs qualitatives. Si le patient surveille déjà son alimentation, on peut lui proposer une baisse des apports caloriques totaux. Les corrections qualitatives de l'alimentation seront basées sur une diminution de la consommation des aliments à densité énergétique élevée. Ainsi, il faudra modérer le fromage, le beurre, les huiles et l'alcool et il faudra éviter autant que possible (sans toutefois interdire) l'ingestion de charcuterie, frites, pâtisseries, viennoiseries, gâteaux apéritifs, quiches, viandes panées.... En revanche, la consommation d'aliments induisant la satiété pourra être augmentée. Ce sont les fruits, les légumes, les produits laitiers non gras, les féculents et les protéines (Collège des enseignants de nutrition, 2011 ; Apfelbaum et coll., 2009).

En ce qui concerne les patients diabétiques de type 2, les conseils seront identiques à ceux cités précédemment si le patient est en surpoids ou obèse. De plus, les apports glucides devront être surveillés. Le but n'est pas de les réduire mais seulement de les contrôler ; en effet, une baisse de l'apport glucidique aurait à court terme des effets bénéfiques sur la glycémie ; cependant, à long terme, le patient détournerait son régime alimentaire vers des aliments riches en lipides qui pourraient être à l'origine d'une prise de poids. Les aliments à index glycémique bas devront donc être favorisés et les apports glucidiques devront être bien répartis pour éviter les pics hyperglycémiques postprandiaux (La consommation d'aliments à index glycémique élevé à la fin d'un repas mixte élève moins la glycémie que s'ils étaient consommés seuls à la collation par exemple). Enfin, pour éviter une hypoglycémie pouvant être causée par certains antidiabétiques oraux, la quantité d'apport glucidique devra être surveillée en particulier avant et après une activité physique.

Une autre alternative pour perdre du poids peut être proposée chez les patients diabétiques de type 2 obèses, il s'agit de la chirurgie bariatrique. En diminuant les apports alimentaires, on obtient une perte de poids rapide mais également une diminution de l'insulinorésistance avec normalisation des glycémies voire même une rémission du diabète de type 2 (Scheen et coll., 2011). Cette méthode est de plus en plus couramment utilisée en particulier depuis le retrait des médicaments destinés à traiter

l'excès pondéral, mais également depuis l'amélioration des techniques de chirurgie moins traumatisante rendant l'intervention plus sécurisée.

Cette intervention peut être proposée dans les indications suivantes :

Adulte ne présentant pas de complication et dont l'IMC est supérieur à 40kg/m<sup>2</sup>

Adulte présentant des complications (diabète par exemple) et dont l'IMC est supérieur à 35kg/m<sup>2</sup>

Adolescent présentant un IMC supérieur à 50kg/m<sup>2</sup>

après échec des mesures diététiques suivies pendant 6 à 12 mois. De plus, les risques opératoires doivent être acceptables, le patient doit être correctement informé afin qu'il comprenne le but de l'intervention chirurgicale et sa compliance doit être obtenue (De Flines et coll., 2011).

Plusieurs méthodes sont proposées : la méthode restrictive (réduction des apports alimentaires en diminuant le volume gastrique et en retardant la vidange de l'estomac ; par exemple : anneau gastrique ajustable, gastrectomie en manchon), la méthode malabsorptive (en diminuant la longueur du circuit digestif et en shuntant des portions où sont sécrétées des enzymes digestives, on diminue l'absorption des aliments) et la méthode mixte qui associe les deux (exemple : dérivation biliopancréatique, by-pass gastrique) (Caiazzo, 2008).

L'anneau gastrique ajustable est l'une des méthodes les plus utilisées en France car elle est rapide, peu invasive et réversible. Un anneau en silicone est placé sur la partie haute de l'estomac créant ainsi une poche gastrique artificielle de faible volume. La gastrectomie en manchon consiste en la section de 2/3 de l'estomac laissant une poche gastrique en forme de tube. La dérivation gastro-jéjunale ou by-pass gastrique est la gastrectomie d'une partie de l'estomac laissant une poche gastrique d'un faible volume qui sera reliée au jéjunum par une anse intestinale montée en Y. Ainsi, le reste de l'estomac et une portion d'environ 1,5m (comprenant le duodénum et une partie du jéjunum) seront shuntés. Enfin, la dérivation bilio-pancréatique débute comme une gastrectomie en manchon. Puis, une section est faite sur le duodénum, 5 cm en aval du pylore. L'estomac sera alors relié aux 2,5 derniers mètres d'intestin grêle. Cette portion sera appelée l'anse alimentaire. L'autre portion qui est composée du duodénum, du jéjunum et du début de l'ileum sera anastomosée sur l'intestin grêle, 1 mètre avant la valvule iléocœcale pour former une longue anse en Y, l'anse bilio-pancréatique.

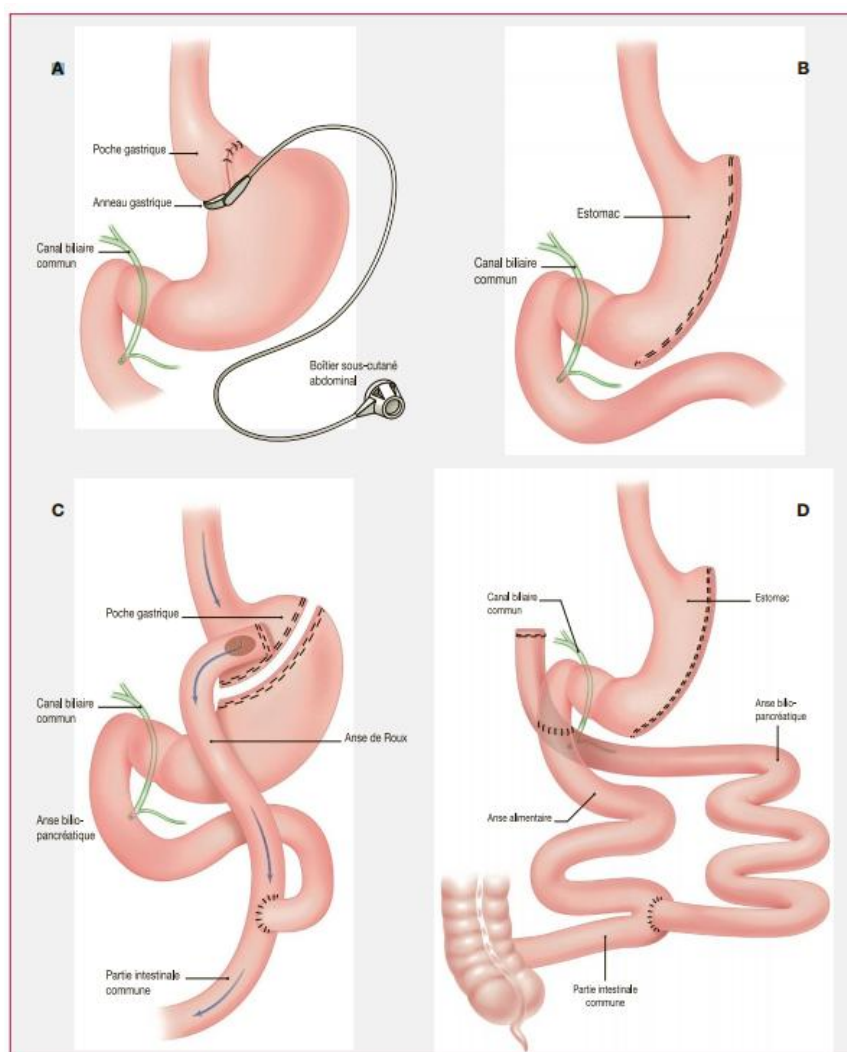


Figure 27 : Représentation schématique des quatre interventions les plus couramment réalisées en chirurgie bariatrique : A : Anneau gastrique ; B : Gastrectomie en manchon ; C : By-pass gastrique ; D : Dérivation biliopancréatique. (Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère, Caiazzo et coll., 2008)

Ces interventions permettent une perte rapide de poids (dans les 6 mois à un an) d'environ 15% pour l'anneau gastrique et de 25% pour le by-pass (Collège des enseignants de nutrition, 2011). L'alimentation postopératoire sera liquide. Le premier mois, les aliments devront être mixés et les repas fractionnés (5 à 7/jour), et les mois suivants, les aliments seront coupés en petits morceaux, bien mastiqués avant d'être avalés. De plus, il sera toujours nécessaire de manger lentement et de fractionner les repas (3 repas + 1-2 collations/jour).

Outre les complications liées à l'opération, les effets indésirables sont : vomissement, déplacement de l'anneau, dilatation de la poche gastrique ou de l'œsophage et carence en fer pour la méthode de l'anneau gastrique ; « dumping syndrome » (troubles digestifs, palpitations, sueurs, tachycardie causés par une vidange gastrique trop rapide) et multiples carences voire dénutrition nécessitant une supplémentation systématique pour la technique du by-pass (Gaborit et Andreelli, 2008).



### 2.1.2.3 Cas particulier d'un diabétique insulino-requérant

Le patient diabétique insulino-requérant devra suivre le même régime alimentaire que celui vu précédemment. Cependant, le recours à l'insuline impose au patient des contraintes d'ordre diététique similaire au patient diabétique de type 1. En effet, pour éviter toute hypoglycémie liée à une erreur de dosage en insuline, l'apport en glucides alimentaires doit être contrôlé.

Dans l'insulinothérapie classique, le patient doit s'efforcer d'avoir un apport en glucide similaire d'un repas à l'autre. Dans l'insulinothérapie fonctionnelle, la quantité de glucides ingérée est quantifiée et le dosage de l'insuline sera adapté en fonction. Ainsi, une éducation thérapeutique du patient devient primordiale dans ce contexte. Le patient doit être capable d'identifier les aliments contenant des glucides (aliments à gout sucré, pain, féculents, fruit, yaourt, lait, légumes verts...). De plus, il doit pouvoir quantifier la quantité de glucides qu'ils contiennent. Exemple : 20 g de glucides sont contenus dans 40 g de pain, 100 g de féculents, 1 fruit, 300 mL de lait, 1 yaourt. Pour digérer 10 g de glucides, il faut 2 UI d'insuline rapide avant le petit déjeuner, 1 UI avant le déjeuner et 1,5 UI avant le dîner. Par cette technique, c'est la dose d'insuline qui est adaptée selon le repas et pas l'inverse, le patient a donc moins de contrainte. Cependant, cette méthode nécessite une démarche approfondie d'éducation avec le patient. Ce dernier doit donc être capable mais doit également avoir envie d'apprendre (Collège des enseignants de nutrition, 2011 ; Apfelbaum et coll., 2009).

D'autres éléments sont également à signaler : des collations peuvent être nécessaires afin d'éviter les fluctuations glycémiques ; l'alcool, les boissons sucrées et le grignotage sont à déconseiller surtout à jeun ou en dehors des repas ; l'ingestion d'aliments à index glycémique est à éviter ou alors ils doivent être associés à d'autres aliments ayant un index glycémique bas.

### 2.1.3 L'activité physique

L'activité physique apporte des bénéfices au patient diabétique de type 2. Outre le plaisir procuré, elle permet le maintien du poids après amaigrissement, une préservation de la masse maigre, une baisse de l'insulinorésistance et de la glycémie, et permet une prévention des complications cardiovasculaires.

La mise en place doit être progressive après un bilan cardiovasculaire (en particulier, la réalisation d'un ECG pour *électrocardiogramme*). Les recommandations en termes d'activité physique sont les suivantes : 30 à 40 minutes de marche par jour ou 150 minutes par semaine d'une activité d'endurance d'intensité modérée. Cependant, il n'est pas toujours évident d'atteindre ces objectifs ; en effet, les diabétiques de type 2 sont

pour la plupart des patients sédentaires d'âge moyen ou avancé. Il faudra donc tenir compte de la motivation du patient, de ses possibilités et limitations physiques (douleurs articulaires, difficultés respiratoires...), de ses contraintes de vie privée et professionnelle. Le mieux sera donc de proposer dans un premier temps d'augmenter les activités physiques quotidiennes. Par exemple : préférer l'escalier à l'ascenseur, marche ou vélo pour aller travailler, jardinage, course à pied, vélo d'appartement.... Puis la personne pourra ensuite s'orienter vers une activité de loisir.

*Concrètement, le pharmacien doit donner les conseils suivants :*

*Reprise de l'activité progressivement*

*Echauffement avant et arrêt progressif après l'effort*

*Prendre son pouls pendant l'effort*

*Autosurveillance de la glycémie avant et après*

*Toujours avoir le nécessaire pour se resucrer*

*Bien s'hydrater*

*Avoir de bonnes chaussures pour éviter toutes blessures (attention aux chaussures neuves)*

## 2.2 Les médicaments par voie orale ou injectable (autre que l'insuline)

Un traitement médicamenteux s'impose pour la plupart des patients car les mesures hygiéno-diététiques sont en générale insuffisantes pour normaliser les glycémies. En effet, le comportement d'un patient et son « hygiène de vie » représentent généralement la somme d'habitudes profondément ancrées en lui, et il s'avère souvent difficile d'obtenir chez ce patient un changement radical de sa façon de vivre et de s'alimenter.

On différencie les antidiabétiques oraux et injectables autres que l'insuline qui sont des traitements spécifiques aux diabétiques de type 2 et l'insuline utilisée chez ces mêmes patients en 2<sup>ème</sup> recours.

### 2.2.1 Les médicaments

Le tableau 3 répertorie les différents antidiabétiques oraux et injectables autres que l'insuline actuellement disponibles.

SPECIALITES	DOSAGE	FORME	POSOLOGIE USUELLE	GENERICABLE
<b>BIGUANIDE</b>				
<b>METFORMINE</b>				
<b>GLUCOPHAGE</b>	500mg	Comprimés ou poudre pour suspension buvable	2 à 3 cp/jour max 3g/jour	OUI (POUR LES COMPRIMES)
	850mg			
	1000mg			
<b>STAGID</b>	700mg	Comprimés		NON
<b>SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS</b>				
<b>GLIBENCLAMIDE</b>				
<b>DAONIL</b>	5mg	Comprimés	1,25 à 15mg/jour	OUI
<b>HEMIDAONIL</b>	2,5mg	Comprimés		OUI
<b>GLICLAZIDE</b>				
<b>DIAMICRON</b>	30mg	Comprimés LM	30 à 120mg/jour	OUI
	60mg	Comprimés LM		NON
	80mg (que générique)	Comprimés	2 cp/jour (max 4)	OUI
<b>GLIMEPIRIDE</b>				
<b>AMAREL</b>	1mg	Comprimés	1 à 6mg/jour	OUI
	2mg			
	3mg			
	4mg			
<b>GLIPIZIDE</b>				
<b>GLIBENESE</b>	5mg	Comprimés	5 à 20mg/jour	OUI
<b>MINIDIAB</b>	5mg			
<b>OZIDIA</b>	5mg	Comprimés LP		
	10mg			

<b>GLINIDES</b>				
<b>REPAGLINIDE</b>				
<b>NOVONORM</b>	0,5mg	Comprimés	0,5 à 4mg/prise max 16mg/jour	OUI
	1mg			
	2mg			
<b>INHIBITEURS DES ALPHAGLUCOSIDASES</b>				
<b>ACARBOSE</b>				
<b>GLUCOR</b>	50mg	Comprimés	3 cp/jour	OUI
	100mg			
<b>MIGLITOL</b>				
<b>DIASTABOL</b>	50mg	Comprimés	3 cp/jour	NON
	100mg			
<b>INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYLPEPTIDASE 4 OU GLIPTINES</b>				
<b>SAXAGLIPTINE</b>				
<b>ONGLYZA</b>	5mg	Comprimés	1 cp/jour	NON
<b>SITAGLIPTINE</b>				
<b>JANUVIA</b>	25mg	Comprimés	100mg/jour	NON
	50mg			
	100mg			
<b>XELEVIA</b>	100mg	Comprimés		
<b>VILDAGLIPTINE</b>				
<b>GALVUS</b>	50mg	Comprimés	2 cp/jour	NON
<b>ANALOGUES DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 OU INCRETINOMIMETIQUES</b>				
<b>EXENATIDE</b>				
<b>BYETTA</b>	5µg	Solution injectable	2 inj/jour	NON
	10µg			

LIRAGLUTIDE				
<b>VICTOZA</b>	6mg/ml	Solution injectable	1 inj/jour	NON
ASSOCIATIONS AVEC LA METFORMINE				
+ GLIBENCLAMIDE				
<b>GLUCOVANCE</b>	500mg/2,5mg	Comprimés	max 6cp/jour	NON (Non Remboursé)
	500mg/5mg		max 3cp/jour	
	1000mg/5mg			
+ SAXAGLIPTINE				
<b>KOMBOGLYZE</b>	1000mg/2,5mg	Comprimés	max 2cp/jour	NON
+SITAGLIPTINE				
<b>JANUMET</b>	1000mg/50mg	Comprimés	max 2cp/jour	NON
<b>VELMETIA</b>	1000mg/50mg			
+ VILDAGLIPTINE				
<b>EUCREAS</b>	1000mg/50mg	Comprimés	max 2cp/jour	NON

(Abréviations du tableau : cp pour comprimés, max pour maximum, inj pour injection)

Tableau 3 : Différents antidiabétiques oraux et injectables autres que l'insuline actuellement disponibles

## 2.2.2 Les biguanides

Seul représentant actuel : la metformine.

La metformine fait partie des insulino-sensibilisateurs. Elle agit à différents niveaux dans l'organisme :

Elle retarde l'assimilation des glucides et des lipides au niveau de l'intestin (d'où des actions hypotriglycéridémiantes et hypocholestérolémiantes associées).

Elle diminue la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse.

Elle réduit l'insulino-résistance hépatique et musculaire d'où l'augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus.

La baisse de l'HbA<sub>1c</sub> serait de l'ordre de 1 à 2% (Lagrange, 2011). L'absorption intestinale est incomplète (70-80%). Il n'y a pas de liaison aux protéines plasmatiques et de métabolisation hépatique. L'élimination est rénale.

N'ayant pas d'action sur la sécrétion d'insuline, les biguanides possèdent l'avantage de ne pas entraîner d'hypoglycémie. Cependant, ils sont régulièrement responsables de troubles digestifs. Ces effets sont recensés chez 5 à 20% des patients qui se plaignent alors de diarrhées, de douleurs ou de crampes abdominales, et de goût métallique dans la bouche. Cependant, les troubles occasionnés sont plus particulièrement présents en début de traitement et régressent spontanément après plusieurs mois. Une posologie progressive ainsi qu'une administration en fin de repas permet de limiter ces symptômes.

De façon exceptionnelle (1 patient sur 40 000), la metformine peut être responsable d'une acidose lactique d'autant plus chez les sujets insuffisants rénaux, hépatiques ou respiratoires, chez les anorexiques, les éthyliques ou lors de surdosage. Ainsi, la metformine est contre indiquée chez les insuffisants rénaux même modérés, ainsi que dans les situations pouvant induire une hypoxie tissulaire (insuffisant cardiaque, respiratoire, hépatique, infarctus du myocarde, déshydratation), ou dans les situations pouvant induire une insuffisance rénale (déshydratation, anesthésie générale, examens radiologiques avec produits de contrastes iodées).

De plus, la metformine baisse l'absorption de la vitamine B12

### 2.2.3 Les sulfamides hypoglycémiantes

La structure de base est identique à celle des sulfamides : SO<sub>2</sub>NH-CO.

Ils ont une action insulino-sécrétoire en agissant directement sur les cellules bêta pancréatiques. Les sulfamides ou sulfonylurées se fixent sur une protéine couplée aux canaux potassiques ATP-dépendants, la protéine SUR-1 pour *Sulfonyl Urea Receptor-1*. Cette liaison entraîne la fermeture des canaux potassiques, d'où une dépolarisation de la membrane de la cellule bêta-pancréatique, une ouverture des canaux calciques et l'entrée de calcium à l'origine de la sécrétion d'insuline (Tielmans et coll., 2007). Ainsi, l'efficacité des sulfamides hypoglycémiantes dépend de la capacité de production d'insuline par les cellules du pancréas. Ces médicaments possèdent également d'autres effets : ils inhibent la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatiques et stimulent la glycogénogénèse. De plus, en augmentant le nombre de transporteur actif du glucose, ils augmentent la sensibilité du tissu au glucose.

L'action insulinosécrétoire varie selon la cinétique de fixation des sulfamides à leur récepteur, ainsi l'Amarel® a une affinité pour son récepteur plus faible que le Diamicon®, et de plus, sa fixation et sa dissociation se font de façon plus rapides. L'efficacité de l'Amarel® sera donc moindre ; cependant, cela aura pour avantage une baisse du risque d'hypoglycémie.

La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> serait de l'ordre de 1 à 2% (Lagrange, 2011).

Les sulfonurées sont rapidement et entièrement résorbés. Leur liaison aux protéines plasmatiques est importante, impliquant des interactions médicamenteuses par déplacement et donc un surdosage possible.

Le risque principal est la survenue d'hypoglycémie. Ce risque est d'autant plus important chez les insuffisants rénaux ou hépatiques sévères (ce qui contre-indique leur utilisation). L'alimentation et l'hygiène de vie devront être bien réglées pour éviter les hypoglycémies ; en particulier, l'apport en glucides, l'activité physique et la consommation d'alcool devront être contrôlées. Ainsi, la prise devra s'effectuer avant le repas (le matin en une prise ou avant chaque repas). Le comprimé ne doit pas être pris s'il n'est pas suivi d'une prise alimentaire. Le risque d'hypoglycémie serait trop important.

D'autres effets indésirables peuvent être observés : des troubles digestifs, des troubles cutanés, hématologiques ou hépatiques, une hyponatrémie et une prise de poids causées par la sécrétion d'insuline mais également par le resucrage suivant les hypoglycémies iatrogènes.

Leur mécanisme d'action contre-indique l'utilisation de ces médicaments chez les diabétiques insulino-dépendants et chez la femme enceinte ou allaitante (passage de la barrière fœto-placentaire et dans le lait maternel).

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses :

Miconazole, fluconazole (ce sont des inhibiteurs enzymatiques qui diminuent l'élimination des sulfamides et augmentent donc le risque d'hypoglycémie)

Bactrim® (sulfamide antibactérien ayant également une action hypoglycémisante)

Anti-inflammatoire non stéroïdien, antivitamine K ou fibrates (déplacent les sulfamides de leur liaison aux protéines plasmatiques d'où un risque de surdosage)

Glinides (risque majoré d'hypoglycémie) Bêta bloquant (masque les symptômes de l'hypoglycémie)

## 2.2.4 Les glinides

Tout comme les sulfonylurées, les glinides ont une action insulinosécrétoire. Ainsi, leur efficacité dépend de la capacité de production d'insuline par les cellules du pancréas. La fixation se fait là aussi sur les récepteurs SUR-1 (sur un site proche de celui des sulfamides mais différents) (Faure, 2011).

La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> serait de l'ordre de 0,5 à 1% (Archambeaud, 2008 ; Lagrange, 2011).

L'absorption est rapide et complète, et les glinides se lient fortement aux protéines plasmatiques. Le métabolisme est hépatique et l'excrétion biliaire (et non pas rénale d'où une utilisation possible chez les insuffisants rénaux). Leur demi-vie d'élimination est faible (1 heure environ), leur action hypoglycémisante est puissante mais brève d'où une prise avant chaque repas (maximum 30 minutes avant).

Le risque principal est la survenue d'hypoglycémie et d'autant plus, s'il y a des sauts de repas ou une absorption d'alcool. Cependant, il est moins fréquent que lors de l'utilisation de sulfamides hypoglycémisants.

D'autres effets indésirables similaires en partie à ceux des sulfamides hypoglycémisants peuvent être observés : des troubles digestifs (douleurs abdominales et diarrhées en particulier), visuelles ou hépatiques et une prise de poids causée par la sécrétion d'insuline mais également par le resucrage suivant les hypoglycémies iatrogènes. De plus, il y aurait des échecs secondaires : au fur et à mesure du temps, l'efficacité serait moindre et nécessiterait un changement de thérapeutique.

Leur mécanisme d'action contre-indique l'utilisation de ces médicaments chez les diabétiques insulino-dépendants, chez la femme enceinte ou allaitante (passage de la barrière fœto-placentaire et dans le lait maternel) et chez les insuffisants hépatiques sévères.

Compte tenu de leur métabolisme par les cytochromes P450 3A4 et 2C8, les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Les substances suivantes peuvent accentuer et/ou prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide : gemfibrozil, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, triméthoprime, ciclosporine, autres antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêta-bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), alcool et stéroïdes anabolisants.



## 2.2.5 Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase

Ce sont des tétrasaccharides qui se lient de façon compétitive et réversible aux alpha-glucosidases au niveau de l'intestin grêle. Cette liaison empêche les poly-, les oligo- et les disaccharides alimentaires de se fixer à l'enzyme responsable de leur hydrolyse. Ainsi, ces saccharides alimentaires non directement absorbables ne seront pas transformés en monosaccharides qui sont les seuls à pouvoir être absorbés. En jouant le rôle de faux-substrat, ces médicaments ralentissent l'hydrolyse des sucres complexes entraînant une baisse de la glycémie postprandiale.

La baisse de l'HbA<sub>1c</sub> serait de l'ordre de 0,5 à 1% (Lagrange, 2011).

En ce qui concerne l'acarbose, il est dégradé au niveau intestinal en métabolites actifs qui sont très peu résorbés et en métabolites inactifs qui eux le sont. Les métabolites inactifs ne se lient que peu aux protéines plasmatiques et seront éliminés par voie urinaire et dans les fèces. Pour le miglitol, il est presque totalement absorbé, il ne se fixe que peu aux protéines plasmatiques et sera éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

Le risque d'hypoglycémie est faible ; cependant, il peut survenir en cas d'association avec d'autres antidiabétiques. Auquel cas, il est recommandé d'administrer du glucose (monosaccharide directement absorbable car les alpha-glucosidases sont inhibées).

Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase empêchent la dégradation des disaccharides en monosaccharides. Les disaccharides non absorbables subiront alors une fermentation colique bactérienne en acides gras volatils responsables de flatulences, de météorisme intestinal et diarrhées. Une posologie progressive et une prise en début de repas permettront de limiter ces symptômes. Cet effet indésirable contre indique donc l'utilisation de ces médicaments en cas de troubles chroniques de la digestion et de l'absorption (maladie inflammatoire de l'intestin, ulcérations du colon, obstruction intestinale...).

Ces médicaments peuvent provoquer une augmentation des enzymes hépatiques d'où leur contre-indication chez les insuffisants hépatiques sévères. Une surveillance du bilan hépatique sera également nécessaire.

L'administration simultanée d'adsorbants intestinaux peut modifier l'activité de ces médicaments.

## 2.2.6 Les incrétinomimétiques

Cette nouvelle classe de médicaments comporte les analogues de la GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP (pour *dipeptidylpeptidase*)-4 encore appelés gliptines. Les analogues de la GLP-1 sont injectés en SC (pour *Sous-Cutanée*) et vont agir en se liant aux récepteurs du GLP-1 situés sur les cellules bêta-pancréatiques. Les inhibiteurs de la DPP4 quant à eux sont pris par voie orale et vont empêcher la dégradation du GLP-1 endogène par inhibition de l'enzyme qui le dégrade (la DPP4) (Halbron 2010). Ainsi, les effets obtenus seront une augmentation de l'insulinosécrétion et une baisse de la sécrétion du glucagon à l'origine de la diminution de la fabrication du glucose hépatique. De plus, les analogues de la GLP-1 auront d'autres effets : une diminution de la vidange gastrique et de la sensation de faim (effet anorexigène central entraînant une perte de poids d'environ 2kg en 30 semaines (Halbron, 2010).

La baisse de l'HbA<sub>1c</sub> serait d'environ 1% pour les analogues de la GLP-1 et légèrement inférieure pour les gliptines (Lagrange, 2011).

Concernant les analogues de la GLP-1 :

On retrouve très fréquemment des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien) dont la fréquence diminue lorsque le médicament est introduit de façon progressive. On retrouve également des réactions au point d'injection, des céphalées, des vertiges, une hyperhidrose cutanée. De façon moins fréquente, ces médicaments peuvent être responsables d'altération de la fonction rénale, de thyroïdite ou de pancréatite aiguë (en particulier durant les 3 premiers mois de traitement ; ainsi, des douleurs abdominales sévères et persistantes nécessitent une consultation en urgence). Le risque d'hypoglycémie est faible car l'effet est glucose-dépendant ; cependant, il est possible lors de l'administration concomitante de sulfamides hypoglycémiant (Avignon et Sauvanet, 2010).

Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement et les interactions médicamenteuses sont nombreuses car ils diminuent l'absorption des médicaments par voie orale en diminuant la vidange gastrique. Il convient donc d'être vigilant avec les médicaments à forme gastro-résistante ou avec les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite telle que les anti-vitamines K.

Concernant les inhibiteurs de la DPP4 :

Comme avec les inhibiteurs de la GLP-1, on retrouve fréquemment des troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien) dont la fréquence diminue lorsque le médicament est introduit de façon progressive. On

retrouve également des céphalées, des myalgies, des œdèmes périphériques, des réactions d'hypersensibilité pouvant être graves (anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson), des infections respiratoires, des affections rhumatismales... Le risque d'hypoglycémie est faible car l'effet est glucose-dépendant ; cependant, il est possible lors de l'administration concomitante de sulfamides hypoglycémisants (Avignon et Sauvanet, 2010).

Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement, chez les diabétiques de type 1, les insuffisants cardiaques en stade III et IV et chez les insuffisants rénaux sévères compte-tenu de leur excrétion rénale.

La conservation de Byetta® et Victoza® se fait au frigo avant utilisation, puis à une température inférieure à 25°C après ouverture. L'injection nécessite une aiguille et doit se faire en sous-cutané dans un site d'injection différent à chaque fois (cuisse, haut du bras, abdomen). Pour Byetta®, l'injection doit être faite 1 heure avant le repas (au maximum) et pas après. En cas d'oubli, l'injection peut être faite au repas suivant ; cependant, il faut toujours respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre 2 injections. Pour Victoza®, l'injection doit être réalisée tous les jours à peu près au même moment de la journée et ce de façon indépendante du repas.

Au comptoir, le pharmacien doit veiller à montrer et à expliquer les différentes parties du stylo (figure 28 et 29).

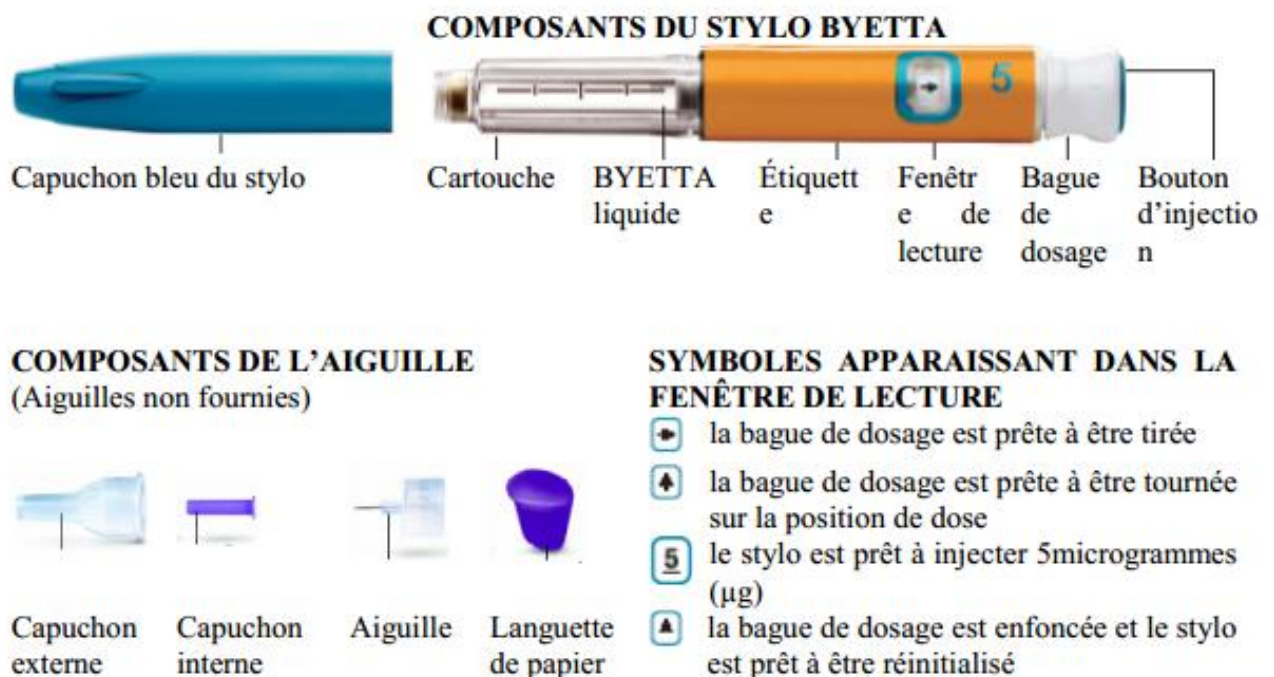


Figure 28 : Schéma du stylo Byetta® et de l'aiguille (Résumé des caractéristiques des produits et notice – European Medicines Agency 25/06/2009)

Il doit également expliquer la technique d'injection. Les différentes étapes sont les suivantes :

Pour Byetta<sup>®</sup>,

Se laver les mains avant chaque injection.

Retirer le capuchon.

Vérifier l'aspect du liquide contenu dans la cartouche (liquide limpide, incolore, sans particule avec la présence possible d'une petite bulle d'air).

Fixer l'aiguille (utiliser toujours une nouvelle aiguille à chaque injection, retirer la languette de papier, fixer le capuchon externe, visser l'aiguille, retirer le capuchon externe et interne).

Préparer le stylo lors de la première utilisation (vérifier que la flèche « ➔ » apparaisse, tirer sur la bague de dosage jusqu'à apparition de la flèche vers le haut, tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à voir un « 5 », pointer le stylo vers le haut, appuyer sur le bouton poussoir pendant 5 secondes, quelques gouttes de produit doivent sortir de l'aiguille, un triangle noir apparaît alors, tourner la bague dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à voir la flèche « ➔ »). Cette étape ne sera pas à reproduire lors des autres utilisations de ce stylo.

Sélectionner la dose (vérifier que la flèche « ➔ » apparaisse, tirer sur la bague de dosage jusqu'à apparition de la flèche vers le haut, tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à voir un « 5 »).

Injecter la dose (enfoncer l'aiguille dans la peau, appuyer sur la bague d'injection, maintenir enfoncé pendant 5 secondes, retirer l'aiguille tout en maintenant enfoncé le bouton, un triangle noir apparaît alors, tourner la bague dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à voir la flèche « ➔ »).

Retirer l'aiguille (remettre le capuchon externe, dévisser l'aiguille, jeter l'aiguille dans un conteneur jaune adapté).

Remettre le capuchon.

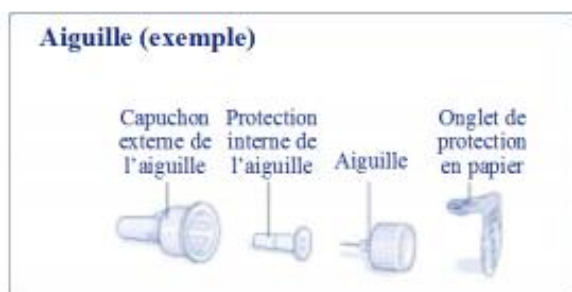
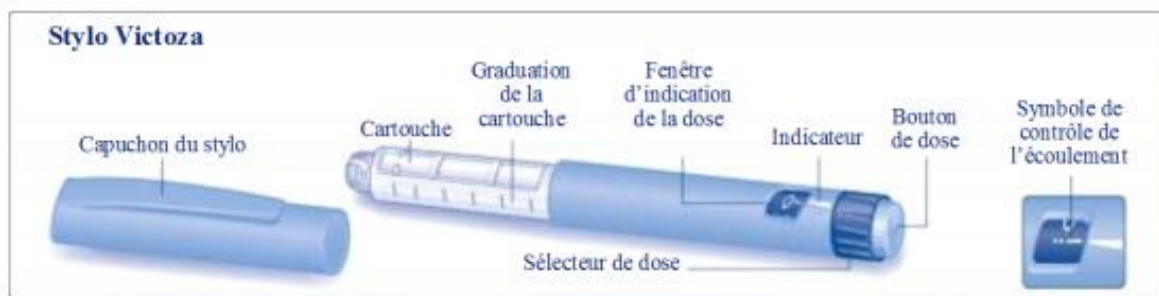


Figure 29 : Schéma du stylo Victoza® et de l'aiguille (Résumé des caractéristiques des produits et notice – European Medicines Agency 08/07/2009)

Pour Victoza®,

Se laver les mains avant chaque injection

Retirer le capuchon

Fixer l'aiguille

Préparer le stylo pour la première utilisation (tourner le bouton de dose jusqu'à voir le symbole de contrôle de l'écoulement, pointer le stylo vers le haut, tapoter doucement la cartouche pour faire remonter les éventuelles bulles d'air, appuyer sur le bouton poussoir, une goutte de produit doit s'échapper de l'aiguille).

Sélectionner la dose (tourner le sélecteur jusqu'à visualisation de la dose nécessaire à injecter).

Injecter la dose (enfoncez l'aiguille dans la peau, appuyer sur le bouton poussoir, maintenir enfoncé pendant 6 secondes, retirer l'aiguille).

Retirer l'aiguille du stylo.

Remettre le capuchon.

Utiliser toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.

## 2.2.7 Les interactions médicamenteuses communes à toutes les classes

L'association de médicaments hyperglycémisants est susceptible de modifier l'équilibre glycémique.

Certains vont diminuer la libération d'insuline tel que le proglucem® (=diazoxide), d'autres vont diminuer la tolérance au glucose comme le danazol, les œstrogènes, les progestatifs, la testostérone ou les analogues de la LH-RH (« les rélines »). D'autres augmentent la glycémie, c'est le cas des diurétiques de l'anse (en IV et à forte dose) et les thiazidiques, les bêta-2 sympathomimétiques, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, les interférons alpha, les immunosuppresseurs. Enfin, les antirétroviraux, les neuroleptiques et le tabac agissent à la fois en diminuant la tolérance au glucose et en augmentant la glycémie. L'usage de ces médicaments en association avec des antidiabétiques nécessite un renforcement de la surveillance glycémique afin d'éviter et de corriger les perturbations de l'équilibre de la glycémie (Bosquet et coll., 2008).

D'autres médicaments sont susceptibles d'induire une hypoglycémie. Ce sont les antidiabétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine, la quinine, les salicylés (à forte dose), le tramadol, l'alcool, certains antibiotiques (fluoroquinolone, tétracycline, le bactrim®), le filgrastim... Il convient donc d'apporter une attention particulière à l'association de ces médicaments avec des antidiabétiques. Une surveillance accrue de la glycémie s'impose alors (Glasser et coll., 2011).

De plus, les bêta-bloquants, en particulier les non cardiosélectifs (y compris sous forme de collyre), et les antihypertenseurs centraux masquent les signes d'une hypoglycémie.

## 2.2.8 Tableau récapitulatif des antidiabétiques

Le tableau 4 récapitule les principales caractéristiques des antidiabétiques autres que l'insuline

Famille	Baisse HbA <sub>1c</sub>	Mode d'action	Principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses	Moment de prise
Biguanide	1-2%	Retarde l'assimilation des glucides et des lipides au niveau de l'intestin Inhibe la production de glucose hépatique Diminue l'insulino-résistance hépatique et musculaire → Augmentation de l'utilisation des glucides par les tissus	Troubles digestifs +++ surtout au début du traitement (effet diminué si introduction progressive)  Risque d'acidose lactique : attention chez les insuffisants rénaux (même modérés), hépatiques et respiratoires, attention à l'alcool et aux produits de contraste iodés	Pendant ou à la fin du repas
Sulfamides hypoglycémisants	1-2%	Action direct sur les cellules bêta-pancréatiques → sécrétion d'insuline Inhibe la production de glucose hépatique Stimule la glycogénogénèse Augmente le nombre de transporteur actif du glucose → Augmentation de l'utilisation des glucides par les tissus	Hypoglycémie : Attention chez les insuffisants rénaux et hépatiques sévères. Troubles digestifs, cutanées, hématologiques et hépatiques, hyponatrémie, effet antabuse Prise de poids (cause : sécrétion d'insuline + resucrage en cas d'hypoglycémie) Nombreuses interactions avec les inhibiteurs enzymatiques (Miconazole, Fluconazole) et autres (Glinides, Bactrim®,...)	Avant le repas (le matin en 1 prise ou avant chaque repas)
Glinides	0,5-1%	Action directe sur les cellules bêta-pancréatiques → sécrétion d'insuline	Hypoglycémie : surtout si saut de repas Troubles digestifs, visuelles, hépatiques Prise de poids (cause : sécrétion d'insuline + resucrage en cas d'hypoglycémie) Echec secondaire Nombreuses interactions avec les inhibiteurs enzymatiques	Avant chaque repas (action brève)
Inhibiteurs des alpha glucosidases	0,5-1%	Liaison aux alpha-glucosidases	Troubles digestifs (effet diminué si introduction progressive) Augmente les enzymes hépatiques → contre indication avec les insuffisants hépatiques	Début du repas
Analogues de la GLP-1	1%	Liaison au récepteur GLP-1 sur les cellules bêta-pancréatiques : Perte de poids (diminution de la vidange gastrique et de la sensation de faim)  Augmente l'insulino-sécrétion Diminue la sécrétion de glucagon, Diminue la fabrication de glucose par le foie	Troubles digestifs : (effet diminué si introduction progressive) Réaction au point d'injection Thyroïdite, pancréatite aigue  Nombreuses interactions médicamenteuses par diminution de l'absorption des médicaments par voie orale	Byetta® : max 1 heure avant le repas. pas après. 2 <sup>ème</sup> injection espacée d'au moins 6 heures. Victoza® : 1 injection par jour à la même heure
Inhibiteurs de la DPP4	<1%	Inhibe l'enzyme DPP4 responsable de la dégradation de GLP-1	Troubles digestifs : (effet diminué si introduction progressive) Infections respiratoires, affections rhumatismales	1 ou 2 fois par jour

Tableau 4: Tableau récapitulatif des antidiabétiques autre que l'insuline

## 2.3 L'insuline

Cette hormone hypoglycémisante est à la base de la thérapeutique des patients insulino-dépendants (diabète de type 1) et insulino-requérants (diabète de type 2). On l'utilise également pour traiter les patientes atteintes de diabète gestationnel. L'objectif du traitement est de mimer au mieux la sécrétion d'insuline physiologique.

30% des diabétiques de type 2 deviennent insulino-requérants (André et Gay, 2011). Ces chiffres devraient augmenter dans les prochaines années. En effet, les patients vivent de plus en plus âgés avec leur diabète (espérance de vie améliorée par une meilleure prise en charge du diabète et de ses complications, atteinte de plus en plus précoce).

### 2.3.1 Les différentes insulines

On différencie les insulines selon leur nature (identique ou non à l'insuline humaine) et leur durée d'action. On distingue : l'insuline humaine rapide et l'insuline humaine semi-lente ou intermédiaire exprimées en UI (pour *Unité Internationale*); les analogues de l'insuline humaine ultra-rapides ou lents exprimées en U (pour *Unité*) et les pré-mélanges exprimés en U ou UI selon l'insuline rapide utilisée.

Autrefois, on utilisait de l'insuline porcine ou bovine de structure primaire proche de celle humaine. Aujourd'hui, c'est par génie génétique que l'on obtient l'insuline. On insère dans des micro-organismes (*Escherichia Coli*, *Saccharomyces Cerevisiae*) les gènes codant la synthèse des chaînes A et B de l'insuline ou la synthèse de la proinsuline. L'insuline est alors obtenue après extraction, purification et appariement ou clivage enzymatique.

Les molécules d'insuline humaine ont tendance à s'associer entre elles et forment alors un complexe hexamérique dont la stabilité est assurée par des ions zinc. *In vivo*, cela constitue un avantage (transport, utilisation et stockage facilités). Cependant, l'insuline humaine synthétisée va se comporter de la même façon. Une fois injectée, les molécules d'insuline devront être dissociées en monomères ce qui prend du temps. La résorption du produit est donc retardée ; l'insuline met du temps à agir. L'élaboration d'analogues d'insuline ayant la même activité biologique mais des propriétés pharmacocinétiques différentes a permis de mieux s'adapter aux besoins physiologiques des patients diabétiques. Ces analogues diffèrent par des changements minimes d'acides aminés sur



la chaîne peptidique. Ce sont ces changements qui provoquent les modifications de la pharmacocinétique de la molécule.

Parmi les analogues ultra-rapides, on retrouve l'insuline lispro. La chaîne peptidique diffère par l'inversion de la séquence Pro-Lys en position 28 et 29 de la chaîne B. Les molécules s'auto-associent également en complexe hexamérique stabilisé par des ions zinc mais la dissociation après injection sous-cutanée est quasi immédiate. L'insuline asparte diffère par la substitution d'une proline en position 28 de la chaîne B par un acide aspartique. L'insuline glulisine quant à elle est modifiée à 2 endroits : une lysine remplace l'asparagine en B3 et un acide glutamique remplace la lysine en B29. Ainsi, les délais d'action et d'obtention du pic de concentration maximale ainsi que les durées d'action seront raccourcis. L'injection devra être faite peu de temps avant le repas (contrairement au délai de 30 minutes nécessaire avec l'insuline humaine). Ainsi, le patient a moins besoin de programmer par avance la prise alimentaire. L'observance est améliorée.

Parmi les analogues lents, on retrouve l'insuline glargine. Elle diffère de l'insuline humaine par un échange de l'asparagine en A21 par une glycine électriquement neutre ainsi que par l'ajout de deux molécules d'arginine placées sur l'extrémité C-terminale. Sous cette forme, l'insuline sera plus soluble au pH légèrement acide et moins soluble au pH physiologique du tissu sous-cutané. Conservée et injectée sous forme de solution acide (ce qui rend impossible les mélanges), elle va précipiter au contact des liquides neutres de l'espace sous-cutané. La libération est donc retardée et prolongée. Contrairement à l'insuline humaine semi-lente, elle ne donne aucun pic, son activité est réduite de moitié et sa durée d'action est quasiment doublée. L'insuline détémir quant à elle diffère par la suppression de la thréonine en position B30 terminale ainsi que par l'ajout d'un acide myristique à longue chaîne sur la lysine en position B29. L'insuline sera conservée dans une solution neutre contrairement à la précédente. C'est en se liant fortement et réversiblement à l'albumine que l'action sera prolongée.

L'insuline intermédiaire, isophane ou encore dénommée NPH (pour *Neutral Protamine Hagedorn*) est une suspension dont la durée d'action est retardée par adjonction de protamine, de zinc et de phénol (ou métrésol) (Faure, 2012). L'action de l'insuline NPH ne commence à décroître qu'au bout de la 6<sup>ème</sup> heure. Ainsi, sa durée d'action est doublée par rapport à l'insuline classique. Sa forme en suspension oblige une homogénéisation avant utilisation.

Les NPH seules ne suffisent pas à compenser le pic de glycémie induit par l'apport alimentaire. L'association à une insuline humaine rapide est alors possible. Cela permet d'apporter à la fois l'insuline basale et le bolus prandial en une seule injection. C'est le cas pour Mixtard® 30 et Umuline Profil® 30. Ici, le chiffre représente le pourcentage d'insuline rapide par rapport à l'insuline retard.

D'autres pré-mélanges existent ; il s'agit de l'association d'analogue ultra-rapide avec un analogue protaminé. C'est le cas pour Humalog mix® et Novomix®. Ces mélanges permettent de diminuer le nombre d'injections quotidiennes nécessaires. Cependant, ils ont l'inconvénient d'être rigides dans le rapport basal/bolus. Ainsi, une augmentation du nombre d'unité augmente à la fois l'insuline rapide mais aussi l'insuline retard. On les recommandera plutôt chez les diabétiques de type 2 qui ne souhaitent pas ou qui ne peuvent pas appliquer un schéma plus contraignant.

Le tableau 5 suivant récapitule les pharmacocinétiques des différentes insulines

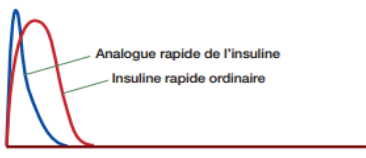
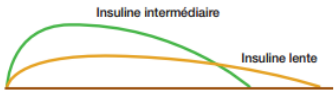
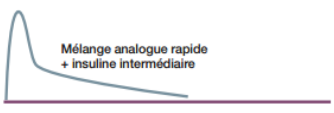
Type d'insuline	Temps d'action	Pic d'activité	Durée d'action	Administration	Courbes cinétiques
Analogue Ultra-rapide	10-20 min	1h	4h	10 min avant le repas	 <p>Analogue rapide de l'insuline Insuline rapide ordinaire</p>
Insuline humaine rapide	30 min	1h30-3h	5-8h	30 min avant le repas	
Insuline humaine Semi lente	1h	2h-8h	12h	Le matin et au coucher	 <p>Insuline intermédiaire Insuline lente</p>
analogue lent	1h-2h	Cinétique plate	24h	Le matin et/ou au coucher, à heures fixes	
Pré-mélange	15-30 min	1h - 3h	15h	15-30 min avant le repas	 <p>Mélange analogue rapide + insuline intermédiaire</p>

Tableau 5 : Données pharmacocinétiques selon le type d'insuline et courbes cinétiques (Insuline, Faure, 2012)

## 2.3.2 Les différents dispositifs d'injections

Un traitement par insuline nécessite une à 5 injections par jour. Ce geste doit donc être le plus rapide et le moins contraignant possible.

Depuis avril 2000, toutes les formes sont dosées à 100 U(I)/mL pour diminuer le risque d'erreur (Meriot, 2008).

### 2.3.2.1 Seringues

Ces dispositifs sont de moins en moins utilisés. Ce sont des seringues graduées en unité d'insuline sur lesquelles on fixe une aiguille. Le risque d'erreur (présence de bulles d'air, un mauvais prélèvement) est l'inconvénient majeur de cette technique. De plus, les graduations fines sont difficilement lisibles pour les personnes âgées ou celles ayant une faible acuité visuelle. Ce système d'injection a cependant l'avantage de pouvoir réaliser des mélanges en choisissant le nombre d'unités d'insuline rapide indépendamment de celui de lente et inversement.

Pour prélever, il convient de bien désinfecter le bouchon du flacon auparavant, de remplir la seringue d'air puis de l'injecter doucement dans le flacon afin de pouvoir prélever la dose d'insuline.

### 2.3.2.2 Stylos

Ce sont des seringues pré-remplies. Il en existe différents types. On les distingue selon le principe de fonctionnement, le nombre d'unités maximal injectable et selon le pas de réglage (une demi, une ou deux unités).

Elles ont toutes la forme d'un stylo avec un capuchon et un embout sur lequel on vient fixer une aiguille à usage unique. Le réservoir ou le porte cartouche ont en général un volume de 3 ml soit 300 unités. Elles sont également munies d'un système qui permet de sélectionner la dose d'insuline qui va être injectée et d'un bouton qui permet l'injection de la dose (figure 30).

Les stylos sont soit jetables, soit réutilisables. Les jetables sont simples d'utilisation, de format pratique et sont jetés lorsque la totalité du réservoir a été utilisée (tableau 6). Les réutilisables sont plus robustes, plus lourds mais le piston est plus souple, et l'injection en est donc facilitée. On insère une cartouche d'insuline d'environ 3 mL que l'on change lorsqu'elle est vide (tableau 7).

Des couleurs différentes existent au sein d'un même laboratoire pour permettre de distinguer d'un seul coup d'œil le stylo contenant l'insuline rapide de celui contenant la lente et ainsi de diminuer le risque d'erreur.

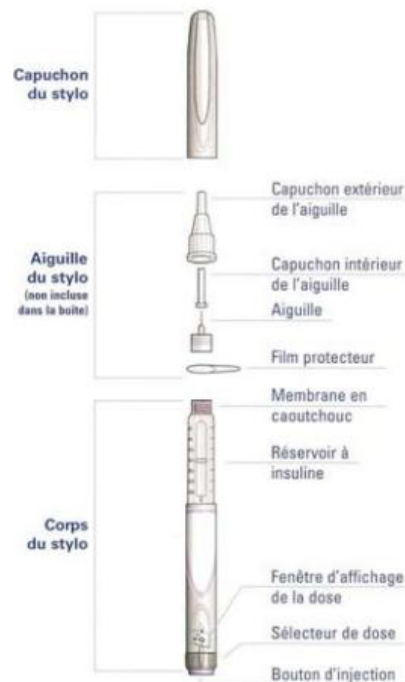


Figure 30 : Schéma d'un stylo à insuline (L'insuline et ses différents modes d'injection, Meriot, 2008)

Stylo jetable	Solostar	Kwikpen	Flexpen	Innolet
laboratoire	Sanofi	Lilly	Novo Nordisk	
Unité maximum par injection	80	60	60	50
Pas de réglage	1 en 1	1 en 1	1 en 1	1 en 1
Caractéristiques	Sélection de la dose facile Léger et discret Simple d'utilisation car pas de cartouche à changer			Sélection de la dose facile si déficience visuelle ou manque de dextérité mais volumineux

Tableau 6: Caractéristiques des différents stylos jetables (www.sanofi.se, www.novonordisk.fr et monstylolilly.com)







Stylos réutilisables	laboratoire	caractéristiques
<p><b>Humapen Luxura</b></p> 	Lilly	<p>Pas de 1 en 1 unité</p> <p>60 unités max par injection</p> <p>Discret et élégant</p>
<p><b>Humapen Luxura HD</b></p> 		<p>Pas de 0,5 en 0,5 unité</p> <p>30 unités max par injection</p>
<p><b>Humapen Savio</b></p> 		<p>Pas de 1 en 1 unité</p> <p>60 unités max par injection</p> <p>Sélection impossible d'une dose supérieure à celle restante</p>
<p><b>Novopen 4</b></p> 	Novo Nordisk	<p>Pas de 1 en 1 unité</p> <p>60 unités max par injection</p> <p>Sélection impossible d'une dose supérieure à celle restante</p> <p>Pour sélectionner la dose, il faut tirer avant de tourner</p>
<p><b>Novopen echo</b></p> 		<p>Pas de 0,5 en 0,5 unité</p> <p>30 unités max par injection</p> <p>Sélection impossible d'une dose supérieure à celle restante</p> <p>Pour sélectionner la dose, il faut tirer avant de tourner</p> <p>Fonction mémoire (dose de la dernière injection et temps écoulé depuis)</p> <p>Piston court (adapté aux enfants) et autocollants de personnalisation</p>
<p><b>Clikstar</b></p> 	Sanofi	<p>Pas de 1 en 1 unité</p> <p>80 unités max par injection</p> <p>Sélection impossible d'une dose supérieure à celle restante</p> <p>Stylo gris avec une rugosité sur le bouton (bien pour les malvoyants)</p>

Tableau 7: Caractéristiques des différents stylos réutilisables ([www.sanofi.se](http://www.sanofi.se), [www.novonordisk.fr](http://www.novonordisk.fr) et [humalog.com](http://humalog.com))

Le tableau 8 ci-dessous répertorie les différentes insulines actuellement disponible à l'officine.

Type d'insuline	Médicaments	Insuline	Laboratoire	Flacon	Stylo	Cartouche
Analogue Ultra-rapide	Novorapid	Asparte	Novo Nordisk	X	FLEXPEN	PENFILL
	Humalog	Lispro	Lilly	X	KWIKPEN	X
	Apidra	Glulisine	Sanofi	X	SOLOSTAR	X
Insuline humaine rapide	Umluline rapide	Humaine biogénétique soluble	Lilly	X		X
	Actrapid	Humaine biogénétique	Novo Nordisk	X		PENFILL
Insuline humaine semi lente	Umluline NPH	Humaine biogénétique isophane	Lilly	X	KWIKPEN	X
	Insulatard	Humaine biogénétique isophane	Novo Nordisk	X	FLEXPEN INNOLET	PENFILL
Analogue lent	Levemir	Detemir	Novo Nordisk		FLEXPEN INNOLET	PENFILL
	Lantus	Glargine	Sanofi	X	SOLOSTAR	X
Pré-mélange	Novomix 30	Asparte + Asparte protamine cristallisée	Novo Nordisk		FLEXPEN	PENFILL
	Novomix 50		Novo Nordisk		FLEXPEN	
	Novomix 70		Novo Nordisk		FLEXPEN	
	Humalog mix 25	Lispro + Lispro protamine en suspension	Lilly		KWIKPEN	X
	Humalog mix 50		Lilly		KWIKPEN	X
	Mixtard 30	Humaine biogénétique isophane bi-phasique (rapide+NPH)	Novo Nordisk	X		
	Umluline Profil 30	Humaine biogénétique isophane bi-phasique (rapide+NPH)	Lilly	X	KWIKPEN	X

Tableau 8 : Conditionnement disponible des différents types d'insuline

### 2.3.2.3 Pompes à insuline portable ou externe et pompes implantables

La pompe externe est un système qui permet l'injection d'insuline par un petit cathéter en téflon implanté en sous-cutané. Ce dispositif a pour but de mimer autant que possible le pancréas. Les injecteurs d'insuline fonctionnent de façon permanente (apport de l'insuline basale) et il est possible d'injecter des bolus au moment des repas. Elle a la forme d'un petit boîtier muni d'un réservoir d'insuline, d'un moteur qui pousse un piston et d'un programmateur de dose. Elle est reliée à l'abdomen par un cathéter et une aiguille. Le patient remplit lui-même le réservoir d'insuline rapide à l'aide d'une seringue et d'un flacon d'insuline.

Cette méthode a l'avantage de donner une grande liberté au patient pour la prise de repas. De plus, elle permet de diminuer le nombre de piqûre car le cathéter n'est changé que tous les 3 jours. Une auto-surveillance régulière de la glycémie est malgré tout nécessaire pour vérifier le bon fonctionnement de la pompe (obstruction du cathéter ou dysfonctionnement électrique). D'autres inconvénients existent : le patient affiche sa maladie, le dispositif est encombrant et de petites irritations au niveau de l'emplacement du cathéter sont possibles.

Il existe également des pompes implantables qui fonctionnent de la même manière ; elles sont implantées sous la peau, au niveau de l'abdomen. L'insuline est alors directement délivrée dans la cavité péritonéale (et pas en sous-cutané). Un boîtier externe permet sa programmation. Elles seront remplies tous les 2-3 mois.

Les pompes seront indiquées chez les diabétiques ayant besoin d'un équilibre glycémique parfait (femme enceinte, complication aiguë), dont le diabète est instable (nombreuses hypo et hyperglycémies) ou dont le mode de vie rend difficile l'utilisation des autres méthodes d'administration (personne active). Leur utilisation chez le diabétique de type 2 reste limitée d'autant plus que les résultats des études relatives au traitement par pompe à insuline externe chez cette catégorie de patient sont discordants en terme d'amélioration de l'équilibre glycémique (Crevisy et coll., 2012).

### 2.3.2.4 Les aiguilles

Il en existe différentes. Elles varient selon le diamètre et la longueur.

Le diamètre des aiguilles est exprimé en gauge (32, 31, 30 et 29G). Plus les gauges sont élevées, plus le diamètre est fin.

32G = 0,23 mm

31G = 0,25 mm

30G = 0,30 mm

29G = 0,33 mm

La longueur varie de 4 à 12 mm. Les aiguilles devront être choisies en fonction du patient. La détermination de la longueur dépend de différents facteurs :

Corpulence (5 mm pour les personnes maigres, 12 pour les obèses) ;

Sexe ;

Age (conseiller les 5 mm pour les enfants) ;

Lieu d'injection ;

Technique (avec ou sans pli cutané, à 45 ou 90°) ;

Quantité à injecter (plus elle est importante, plus il faut une aiguille avec un diamètre élevé. A partir de 30 unités, on conseille au moins les 8 mm. Il faudra donc adapter la technique d'injection en fonction de la longueur de l'aiguille).

Les aiguilles les plus vendues sont BD micro-fine® (BD), Unifine Pentips® (Owen Mumford), Novofine® (Novo Nordisk) et Penfine® (Ypsomed). Les 3 premières se fixent en les vissant alors que les Penfine® sont les seules qui existent actuellement avec un système de fixation par clips. Un code couleur existe selon la longueur de l'aiguille (figure 32(b)).

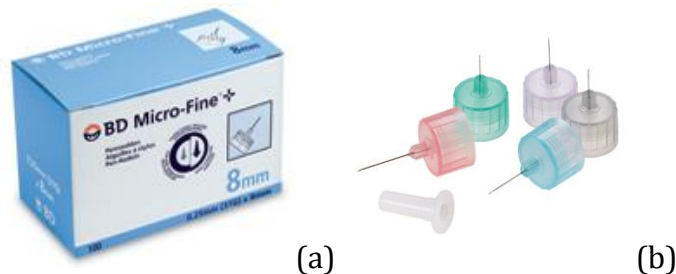


Figure 31 : (a) Aiguille BD microfine® (www.bd.com) (b) Code couleur des Unifine Pentips® (www.owenmumford.com)

### 2.3.3 Schéma insulinique

Il est variable et doit s'adapter au patient selon les résultats de l'auto-surveillance.

Chez un diabétique de type 1, on aura recours à un schéma multi-injection avec une injection d'insuline lente à heures fixes et une injection d'insuline rapide avant les 3 repas. La dose sera d'environ 0,4 U(I)/kg d'insuline basale et 0,3 U(I)/kg d'insuline rapide. Les objectifs de glycémie seront compris entre 0,70 à 1,20 g/L en préprandial et inférieurs à 1,60 g/L en postprandial. Il faudra également veiller à éviter les hypoglycémies nocturnes et les hyperglycémies matinales. L'adaptation des doses sera immédiate (avec les glycémies du moment), rétrospectives (selon les glycémies des 2-3 jours précédents) et prospectives (selon les quantités de sucre dans le repas à venir et selon l'activité physique). Ce système permet d'avoir des horaires de repas plus souples et des variations possibles dans la quantité des aliments ingérés en adaptant la quantité d'insuline injectée.



Chez un diabétique de type 2, les objectifs glycémiques seront de 0,70 à 1,20 g/L en préprandial et inférieure à 1,80 g/L en postprandial. Plusieurs schémas sont possibles :

Insulinothérapie à une seule injection d'insuline basale (schéma Bed-time) en association avec les médicaments antidiabétiques-oraux déjà en place (figure 33 (a) et (b)). Ce type d'administration permet de réduire les glycémies à jeun. L'avantage avec ce type de schéma est que la prise de poids et les hypoglycémies nocturnes restent limitées. L'adaptation des doses se fera alors selon les glycémies du matin à jeun.

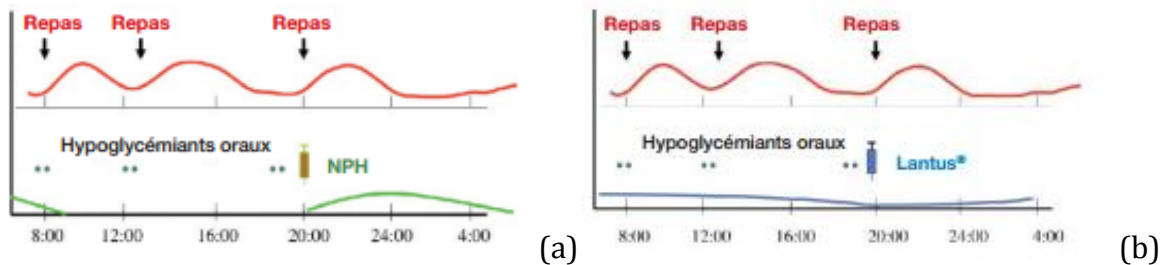


Figure 32 : Insulinothérapie à 1 injection : par insuline NPH (a) par insuline glargine (b) (Insulines, Faure, 2012)

Insulinothérapie à 2 injections par jour. Ici, on administrera à 12 heures d'intervalles (matin et soir) de l'insuline intermédiaire NPH ou un pré-mélange (figure 34). Il peut être possible de conserver la metformine comme antidiabétique oral. Ce type d'administration peut convenir aux personnes âgées car c'est un protocole peu contraignant.

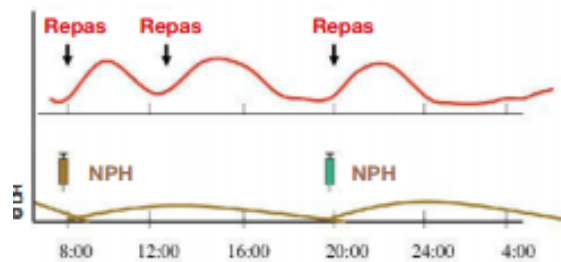


Figure 33 : Insulinothérapie à 2 injections (Insulines, Faure, 2012)

Insulinothérapie à 3 injections par jour avec pré-mélange matin et soir et rapide à midi (figure 35). Dans ce cas-là, l'adaptation des doses est limitée.

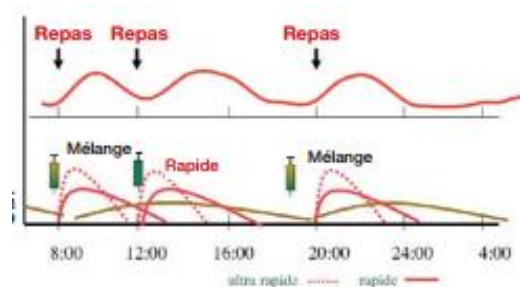


Figure 34 : Insulinothérapie à 3 injections (Insulines, Faure, 2012)

Insulinothérapie à 4 injections par jour (figure 36). Ce schéma est identique à celui du diabétique de type 1.

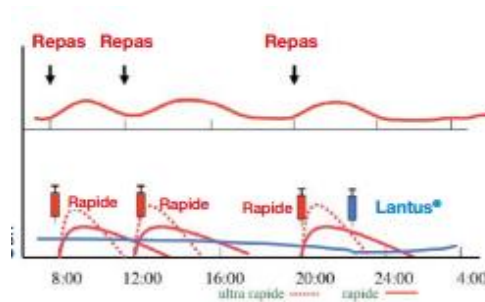


Figure 35 : Insulinothérapie à 4 injections (Insulines, Faure, 2012)

## 2.3.4 Indications - contre-indications - effets-indésirables - interactions médicamenteuses

L'insulinothérapie est indiquée chez les diabétiques de type 1, et chez les diabétiques de type 2 dans certaines circonstances :

En remplacement des antidiabétiques oraux ;

Le temps d'une grossesse ;

L'insulino-requérance après plusieurs années d'évolution du diabète (une dizaine d'années environ) lorsque l'HbA<sub>1c</sub> reste supérieure à 8% malgré une polythérapie par antidiabétiques oraux et des mesures hygiéno-diététiques.

Il n'y a pas de contre-indication particulière à l'administration d'insuline hormis une hypoglycémie ou une suspicion d'hypoglycémie et une hypersensibilité à l'insuline ou à un des constituants.

Le principal effet indésirable est le risque d'hypoglycémie qui peut survenir en cas de surdosage en insuline ou lorsque la consommation d'aliment est insuffisante, lors d'une prise d'alcool en excès ou lorsque la personne pratique un exercice physique trop important. Les signes cliniques (sensation de faim, sueurs, fatigue, pâleur, agressivité, somnolence, diplopie, palpitation, troubles de la concentration, de la coordination motrice ou de la parole) surviennent et il y a alors un risque d'évolution vers un coma hypoglycémique si il n'y a pas d'apport en sucre rapide.

Autre effet indésirable connu et redouté par les diabétiques est la prise de poids liée à l'effet anabolisant de l'insuline. Elle est d'environ de 4 à 5 kg et elle est plus marquée au cours des premiers mois (elle se ralentit au-delà).

Au niveau des points d'injections peuvent apparaître des lipodystrophies qui sont des anomalies du tissu adipeux avec formation de bosses (hypertrophies) ou de creux (hypotrophies). Les injections répétées d'insuline au même endroit sont la cause du remaniement du tissu adipeux sous-cutané. Outre l'aspect inesthétique, ces anomalies sont responsables de l'irrégularité de la résorption de l'insuline. Pour éviter ceci, il est conseillé de décaler l'injection d'au moins deux travers de doigts.

Des réactions locales et générales peuvent se produire. On retrouvera alors une rougeur, un œdème et un prurit au niveau du point d'injection qui disparaissent dans les quelques jours. Plus grave, on peut avoir une éruption généralisée sur tout le corps associée à d'autres symptômes (dyspnée, tachycardie, hypotension artérielle). Un antihistaminique, voire de l'adrénaline et des glucocorticoïdes, seront alors nécessaires.

Les autres effets indésirables rencontrés sont une hypokaliémie, des troubles de l'acuité visuelle en début de traitement par une modification de la pression osmotique oculaire, et une résistance à l'insuline. Les doses d'insuline doivent alors être augmentées pour garder le même équilibre glycémique. La cause de ce phénomène est, soit la production d'anticorps, soit la modification du nombre ou de l'affinité des récepteurs à l'insuline.

Tout comme pour les antidiabétiques oraux, des interactions médicamenteuses existent avec les médicaments susceptibles d'augmenter ou de diminuer les glycémies.

## 2.3.5 Modalités d'injection

### 2.3.5.1 Les différentes voies

#### 2.3.5.1.1 Sous-cutanée et intraveineuse

Ce sont les voies les plus utilisées. La voie intraveineuse constitue la voie de l'urgence. L'insuline sera alors injectée sous forme de bolus ou perfusée à l'aide d'une seringue électrique. Ce sont uniquement les insulines ordinaires (Actrapid® et Umuline rapide®) qui peuvent être utilisées par voie veineuse.

#### 2.3.5.1.2 Pulmonaire

Afrezza®, Exubera® sont des insulines humaines ultra-rapides utilisées par voie inhalée qui ont obtenu leur AMM en 2006 aux Etats-Unis. Bien qu'elles constituent une alternative aux injections, elles n'ont pas convaincu les diabétologues et n'ont donc pas connu un grand succès (Reix et coll. 2012). La pharmacocinétique et les variations intra-

individuelles de l'insuline utilisées par voie inhalée sont semblables à celles de l'insuline injectable. Cependant, d'autres inconvénients ont poussé les diabétologues à les laisser de côté. Tout d'abord, la biodisponibilité est plus faible, obligeant l'administration d'une dose d'insuline plus importante pour couvrir les besoins lors d'un repas. De plus, l'insuline est une molécule anabolisante qui favorise la multiplication cellulaire et freine l'apoptose. Les effets pulmonaires de l'utilisation au long cours de cette molécule n'étant pas connues, les diabétologues se montrent prudents d'autant plus chez des patients diabétiques dont la fonction respiratoire peut être altérée par des complications microangiopathiques. Enfin, cette forme est contre-indiquée chez les fumeurs et les asthmatiques ; elle provoque une toux chez 1 patient sur 4 et n'empêche pas les injections d'insuline lente car l'insuline inhalée n'existe que sous forme rapide (Becquemin et Chaumuzeau 2010).

#### 2.3.5.1.3 Nasale

Son développement a été abandonné compte tenu de l'absorption limitée par la faible surface de la muqueuse nasale ainsi que par la grande variabilité intra et inter individuelle de la biodisponibilité selon la quantité de mucus produite.

#### 2.3.5.1.4 Orale

L'insuline par voie orale est en cours de développement depuis une trentaine d'année. De nombreux problèmes ont été rencontrés par les chercheurs : tout d'abord, le pH gastrique ainsi que les différentes enzymes rencontrés tout au long du parcours digestifs sont responsables de l'hydrolyse des liaisons peptidiques de la molécule. De plus, l'épithélium intestinal empêche la pénétration de l'insuline qui est de grande taille et le mucus peut être responsable de l'immobilisation de la formulation pharmaceutique. Enfin, une fois l'insuline arrivée dans le sang, elle ne doit pas déclencher de réaction immunitaire. Toutes ces contraintes rendent complexes la réalisation d'une forme galénique. Pourtant, l'utilisation d'insuline par voie orale serait sans nul doute une avancée majeure pour les patients. En effet, elle serait facilement accessible, simple, rapide et discrète et surtout, elle respecterait le premier passage hépatique ce qui se rapprocherait le plus du schéma physiologique et ce qui aurait pour avantage d'accéder à la régulation opérée par le foie : en effet, il évite les carences ou excès d'insuline, il module la glycogénolyse ou la glycogénogenèse, mobilise le glycogène et stimule la production de glucagon lors des hypoglycémies.

Des essais cliniques de phase II entrepris par la firme Diasome montrent des résultats très intéressants. En 2009 déjà, l'effet de l'insuline contenu dans des nanoliposomes, eux-mêmes couplés à une molécule ciblant les hépatocytes, était proche de l'effet obtenu

lors de l'injection en sous-cutané d'une dose identique d'insuline (Reix et coll. 2012). Ces travaux représentent une avancée importante et laisse espérer la commercialisation d'insuline administrée par voie orale d'ici quelques années.

### 2.3.5.2 La technique d'injection sous-cutanée

Lieu d'injection :

Le lieu d'injection doit être choisi selon le type d'insuline injecté et selon l'heure : les cuisses et les fesses sont des zones à résorption lente. Il est donc préférable d'y injecter les insulines lentes/semi-lentes. L'abdomen est une zone à résorption rapide où on conseillera l'administration des insulines rapides. Le bras quant à lui est une zone à résorption intermédiaire. Le choix s'avère primordiale car il peut y avoir une différence de vitesse de résorption pouvant aller jusqu'à 2 heures. Le fait de garder le même site d'injection pour un même horaire rend possible l'analyse des glycémies des jours précédents dans le but de modifier les doses d'insulines. En effet, si on change de zone, on ne sait pas si les variations de glycémies sont dues au changement de zones ou à un autre élément (alimentation, sport, insuline, alcool...). Cependant, dans le but de limiter les lipodystrophies, une même zone sera gardée mais les points d'injection devront être espacés d'au moins deux travers de doigts et on devra alterner entre gauche et droite. En cas d'activité physique, il est conseillé d'injecter plutôt dans la zone péri-ombilicale que près du muscle qui sera sollicité.

Le moment d'injection :

Pour les analogues rapides ou les mélanges contenant un analogue rapide, il faut injecter 10 à 20 minutes avant le repas ; pour les insulines ordinaires et les mélanges d'insuline humaine, il faudra compter 30 minutes entre l'injection et le repas. Pour les lentes, il est recommandé des heures fixes (matin ou soir), selon le mode de vie du patient et ses préférences.

La technique d'injection :

Avec le pli cutané. Un pli cutané est réalisé en pinçant la peau avec 2 doigts. Il faut alors veiller à utiliser 2 doigts uniquement pour ne soulever que la peau et pas les muscles. Ne pas relâcher avant le retrait de l'aiguille pour éviter l'injection intramusculaire.

Sans pli cutané. C'est la technique recommandée pour la fesse.

A 90°, auquel cas il ne faut pas appuyer trop fortement le stylo sur la peau.

A 45° quand l'aiguille est un peu trop longue pour le site utilisé ou en pédiatrie.

Si on injecte dans le muscle, on a un risque de résorption par voie musculaire. L'action de l'insuline sera alors plus puissante et plus brutale. Ce risque est plus important chez l'enfant et le sujet jeune ou mince mais également, si on pique la face externe de la cuisse, l'abdomen ou le bras.

### 2.3.6 Stockage

Avant la première utilisation, la conservation se fait au réfrigérateur à une température entre + 2 et + 8°C pendant maximum 3 ans. On peut conseiller au patient de placer un thermomètre à proximité de l'insuline pour surveiller la température.

Avant l'injection, l'insuline doit être sortie et laissée à température ambiante pendant 1 à 2 heures pour diminuer la douleur à l'injection et le risque de lipodystrophie ; le mieux est encore de la sortir la veille si on y pense. L'insuline sera alors conservée à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25°C pendant maximum 1 mois. Il ne faudra pas la réfrigérer de nouveau (en dessous de 0°C, l'insuline est détruite, et au-dessus de 25°C, elle perd progressivement son efficacité). Il ne faut pas la transporter au contact d'un pain de glace ou dans la soute d'un avion où les températures peuvent être négatives. Attention aussi l'hiver lorsqu'il fait froid. Il est recommandé également de ne pas laisser l'insuline près d'un radiateur, derrière une vitre ou dans une boîte à gants de voiture. En cas de choc thermique, il est conseillé de jeter l'insuline.

### 2.3.7 Conseils à l'officine

A l'officine, le pharmacien peut donner des conseils sur la réalisation de l'injection.

Avant l'injection :

Vérifier la glycémie pour éviter une hypoglycémie ;

Vérifier la dose d'insuline dans la fenêtre ;

Remettre en suspension les insulines NPH et les mélanges en contenant en inclinant le stylo de bas en haut environ 10 fois et en faisant délicatement rouler le stylo dans les mains. Vérifier par un contrôle visuel ;

Fixer l'aiguille sur le stylo ;

Si le stylo est neuf, sélectionner 2 à 6 unités d'insuline et les jeter ;

Chasser les bulles d'air et purger le stylo en faisant perler l'insuline au bout de l'aiguille ;

Injecter à des endroits différents.

Pendant :

Délivrer toute la dose sélectionnée ;

Attendre 10 secondes avant de retirer l'aiguille ;

Ne pas appuyer trop fortement sur le stylo pour éviter que l'aiguille n'atteigne le muscle ;

Rester toujours dans le même axe jusqu'au retrait de l'aiguille.

Après :

Retirer l'aiguille et la déposer dans un conteneur DASRI. Le retrait de l'aiguille à chaque fois oblige non seulement l'utilisation unique de l'aiguille mais évite aussi l'entrée d'air dans le stylo et le risque d'obturation ;

Ne pas masser le point d'injection ;

Ne pas chauffer la zone piquée car cela augmenterait la vitesse de résorption ;

Noter dans le carnet les quantités injectées ;

Avoir toujours un stylo de rechange.

Le pharmacien doit également accompagner le patient diabétique en lui proposant de la documentation, et en lui conseillant de toujours porter une carte sur lui mentionnant qu'il est diabétique. Il ne faut pas limiter le traitement du diabétique à son insulinothérapie. Il est important d'expliquer les effets bénéfiques d'un bon contrôle de l'équilibre glycémique sur les complications du diabète. De plus, un soutien psychologique doit être associé. En effet, 50% des diabétiques de type 2 sont préoccupés à l'idée de devoir commencer un traitement par insuline et 30% refuserait si on le leur proposait (André et Gay, 2011). Les causes de ce refus sont à la fois un aspect matériel, la peur de l'injection, de la prise de poids et de l'hypoglycémie ainsi que la honte et le refus d'admettre l'aggravation de la maladie. Il est donc important pour le pharmacien de commencer à parler de la possibilité des injections de façon précoce afin de préparer le patient à cette thérapeutique.

## 2.4 Stratégie thérapeutique et recommandations

En 2006, l'HAS a élaboré des recommandations officielles sur la stratégie thérapeutique à adopter pour le traitement d'un patient diabétique de type 2. En mai 2011, ces recommandations ont été retirées à cause d'un manquement aux règles de gestion des conflits d'intérêts (communiqué de presse de l'HAS paru le 2 mai 2011). Moins d'un an plus tard, en février 2012, l'ADA (pour *American Diabetes Association*) et l'EASD (pour *European Association for the Study of Diabetes*) prennent position et diffusent des recommandations internationales longuement attendues par les diabétologues et les

professionnels de santé. Ces recommandations définissent les objectifs de glycémie et les différentes options thérapeutiques ainsi que la stratégie de prise en charge.

Les recommandations fixent la limite de l'HbA<sub>1c</sub> à 7% (soit 53 mmol/L) ce qui correspond à des glycémies moyennes de 1,5 à 1,6 g/L. De plus, la glycémie préprandiale ne devrait excéder 1,3 g/L et celle postprandiale 1,8 g/L. cependant, des exceptions sont présentées : pour les patients jeunes, n'ayant pas de maladie cardio-vasculaire, ou étant diabétiques depuis peu de temps, l' HbA<sub>1c</sub> devra être comprise entre 6 et 6,5% et pour les patients âgés, ayant des antécédents d'hypoglycémies sévères, un manque d'autonomie ou des co-morbidités associées, l'objectif de l'HbA<sub>1c</sub> sera moins strict et pourra se situer entre 7,5 et 8% (Inzucchi et coll., 2012). De plus, il est recommandé d'apporter une attention particulière au traitement délivré aux personnes âgées qui sont fragiles que ce soit par l'existence de co-morbidités (impliquant des risques accrus d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables) ou par l'altération de la fonction rénale physiologique ou pathologique. Enfin, il est recommandé de minimiser le risque de survenue d'une hypoglycémie chez un sujet âgé (en effet, une hypoglycémie peut en outre provoquer une chute et ainsi une fracture).

Le praticien a différentes options thérapeutiques qu'il pourra mettre en place ou non selon le patient. Tout d'abord, il pourra modifier le style de vie du patient : en modifiant l'alimentation et le niveau d'activité physique du patient, le praticien devra obtenir une perte ou au moins une stabilisation du poids. Une autre option est possible, c'est l'utilisation de médicaments oraux ou injectables autre que l'insuline. Les objectifs de ce type de traitement seront :

- d'éviter les symptômes aigus de l'hypoglycémie ;
- d'éviter l'instabilité de la glycémie et
- de retarder la survenue de complications.

Cependant, la mise en place de ces actions ne doit pas entraîner de modifications de la qualité de vie du patient. Enfin, la dernière possibilité de traitement est l'insuline. Ce type de thérapeutique sera mise en place pour palier l'insulino-requérance. Les qualités requises seront les suivantes :

- ne doit pas provoquer de prise de poids excessive ;
- ne doit pas être responsable d'hypoglycémie.

De plus, l'insulinothérapie doit être associée à une éducation du patient sur les techniques d'injection et de stockage de l'insuline ainsi que sur l'auto surveillance glycémique et la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie ou lors de la survenue de pathologies infectieuses.



La stratégie thérapeutique devra être mise en place après accord entre le patient et son médecin. Ce programme devra être personnalisé pour chaque patient (en fonction de son âge, de la durée de son diabète, des co-morbidités, des effets indésirables des médicaments et de ses préférences). Ces points sont particulièrement importants pour garantir la motivation du patient et son adhésion au traitement.

Au moment du diagnostic, différentes options sont possibles (celles-ci sont schématisées dans la figure 37):

La principale consiste en la prescription de metformine. Le traitement sera débuté à faible dose puis augmenté de façon progressive pour éviter les troubles gastro-intestinaux qui sont un effet indésirable très fréquent (1 personne sur 10 selon les données du Vidal).

Si la metformine est mal tolérée, il pourra être prescrit un sulfamide hypoglycémiant, une glinide ou un inhibiteur de la DDP4.

Si le praticien souhaite une perte de poids importante pour le patient, il pourra prescrire un médicament de la classe des agonistes des récepteurs de la GLP1.

Si le patient a une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7,5% et qu'il est motivé à l'idée de modifier son style de vie, un essai sans thérapeutique médicamenteuse d'une période de 3 à 6 mois pourra lui être accordé.

Si le patient a une HbA<sub>1c</sub> supérieure à 9%, une bithérapie sera envisagée ou même un passage direct à l'insuline.

Si le patient a une HbA<sub>1c</sub> supérieure à 10-12% ou une hyperglycémie supérieure à 3,0-3,5 g/L, une insulinothérapie sera mise en place.

Si après 3 mois de traitement par metformine, l'HbA<sub>1c</sub> n'est toujours pas dans les normes, une bithérapie sera alors envisagée. Une diminution d'environ 1% de l'HbA<sub>1c</sub> sera attendue. Si ce n'est pas le cas, le sujet est dit « non-répondeur » ; auquel cas, un médicament ayant un autre mécanisme d'action devra être prescrit à la place.

Après plusieurs années de diabète, une trithérapie peut être envisagée. Cependant, elle nécessite un suivi particulier car l'ajout d'un troisième médicament autre que l'insuline peut ne pas suffire pour faire diminuer l'HbA<sub>1c</sub> compte tenu de l'épuisement insulinaire. De plus, l'ajout d'un médicament augmente le risque de survenue d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses mais également, il augmente le coût du traitement. Il sera sûrement souhaitable de préférer l'insulinothérapie à une trithérapie pour ces raisons.

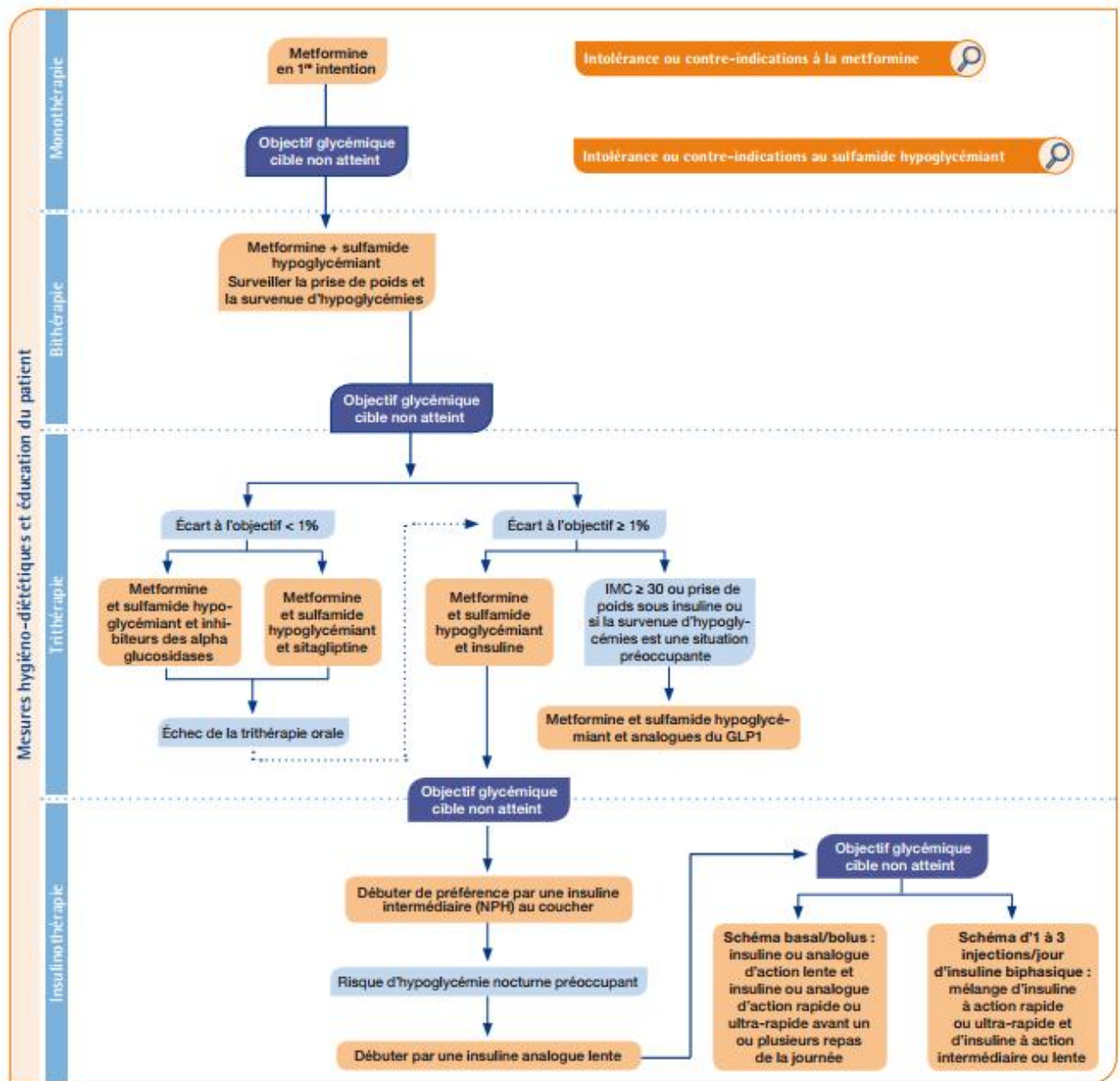


Figure 36 : Recommandations générales des médicaments anti-hyperglycémiant du diabète de type 2 (Recommandation de bonne pratique-stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, HAS, 2013)

Lors du passage à l'insuline, le maintien de la metformine est possible car il limite la prise de poids induite par l'insuline. Le maintien des sécrétagogues d'insuline est possible lors de l'introduction d'insuline basale. En revanche, ils devront être arrêtés en cas de prescription d'insuline prandiale compte tenu du risque accru d'œdème et de l'augmentation de la prise de poids. Enfin, une association des agonistes des récepteurs de la GLP-1 à l'insuline est possible.

L'initiation du traitement devra être faite à faibles doses (de 0,1 à 0,2 UI/kg/j). Cependant, pour des hyperglycémies plus marquées, il sera possible de commencer par des doses supérieures (0,4 UI/kg/j).

Dans la majorité des cas, une insuline basale sera suffisante pour commencer. Cette dernière devra être administrée à heures fixes selon le rythme de vie du patient.

Il pourra être ajouté une insuline prandiale dans le cas où l'insuline basale permettrait uniquement aux glycémies préprandiales de respecter les objectifs et pas à celles postprandiales, ou lorsque les quantités excessives d'insuline basales administrées provoqueraient une diminution importante de la glycémie la nuit ou à distance des repas.

Deux schémas d'administration seront alors possibles :

Soit une insulinothérapie « basal-bolus » où est associée une insuline basale à un analogue rapide avant un ou plusieurs repas

Soit une insuline pré mélangée ; auquel cas, 2 injections seraient faites par jour

La figure 38 ci-dessous résume les différentes stratégies d'insulinothérapie possibles.

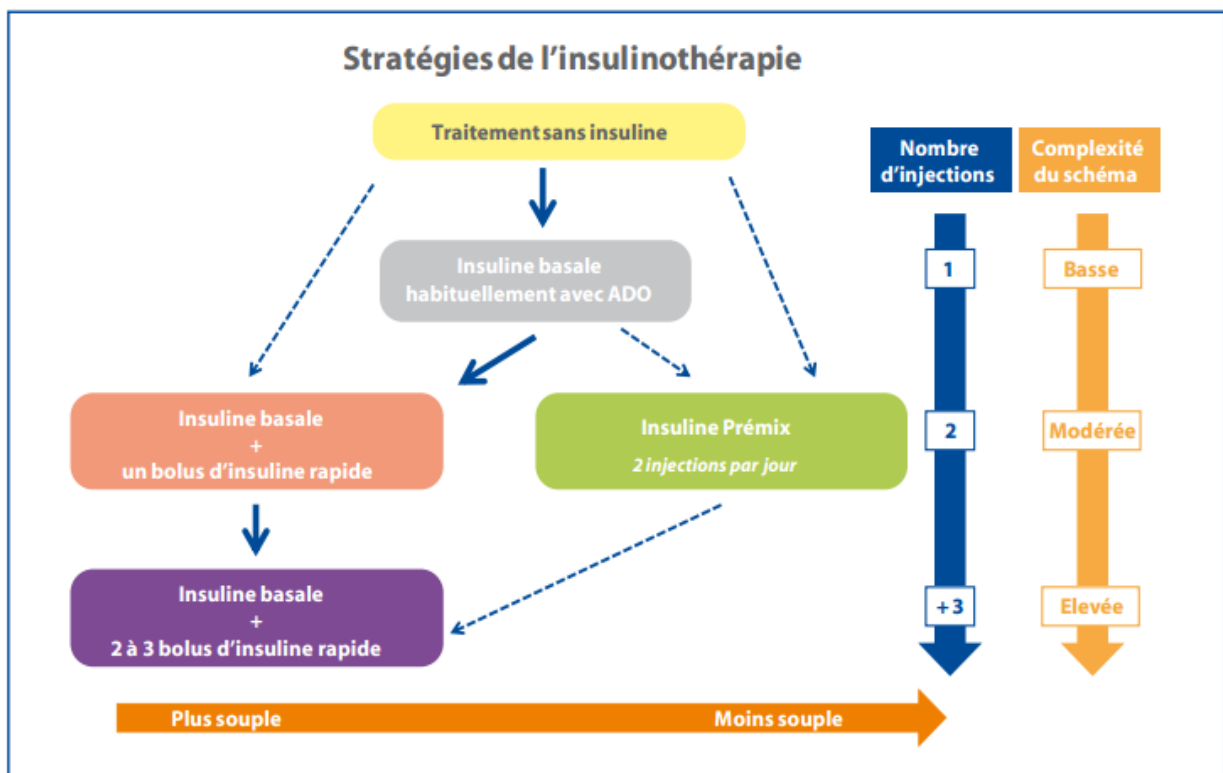


Figure 37 : Stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2 (Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : une stratégie centrée sur le patient, Inzucchi et coll., 2012)

## **3. SUIVI DU TRAITEMENT**

L'évolution du diabète peut être mesurée par différentes techniques : soit au laboratoire par la mesure de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie à jeun, soit par contrôle de la glycémie capillaire ou la recherche dans les urines de glucose ou de corps cétoniques par le patient lui-même ou par un aidant. La possibilité de suivi du diabète en ambulatoire permet non seulement de suivre les glycémies et ainsi de pouvoir réagir rapidement en cas d'anomalie, mais également d'impliquer le patient dans la prise en charge de sa maladie.

### **3.1 L'auto-surveillance glycémique**

L'Auto-Surveillance Glycémique (ou ASG) désigne la mesure du taux de glucose dans le sang capillaire ainsi que la stratégie qui y est associée (fréquences et horaires de surveillance, adaptation des doses d'insuline, de l'alimentation ou de l'activité physique). Les techniques d'autocontrôle ont gagné en rapidité et en simplicité ces dernières années. Pourtant, la mesure de la glycémie capillaire est toujours considérée par les diabétiques comme l'un des inconvénients majeurs de leur traitement (au même titre que le risque d'hypoglycémie). En effet, malgré les progrès accomplis pour améliorer la précision des résultats, pour en simplifier l'usage et en réduire la pénibilité, l'ASG n'en reste pas moins la tâche la plus contraignante pour les diabétiques (Halimi, 2010). Cependant, ces techniques sont nécessaires et irremplaçables, car elles constituent le support à la thérapeutique et aux modifications des habitudes de vie.

Les objectifs de l'ASG sont multiples :

- Impliquer et motiver le patient dans la prise en charge de sa maladie ;
- Suivre l'évolution du diabète et de la glycémie ;
- Mesurer l'impact du changement des habitudes de vie sur la glycémie : connaître les effets de l'exercice physique ou de l'alimentation sur la glycémie en effectuant une glycémie postprandiale, c'est-à-dire 1h30 à 2 heures après le repas (effet d'un dessert, de la baisse des apports ou de la consommation d'un féculent) ;
- Associer une sensation (fringale, malaise) à une hypoglycémie ; dépister rapidement une anomalie glycémique afin de pouvoir la corriger ;
- Ajuster le dosage des médicaments ou suivre l'introduction d'un nouveau médicament.

## 3.1.1 Le matériel nécessaire

Pour réaliser la mesure de la glycémie capillaire, on utilisera un auto-piqueur armé d'une lancette pour obtenir une goutte de sang. Celle-ci sera déposée sur une bandelette préalablement insérée dans le lecteur de glycémie.

### 3.1.1.1 Le lecteur de glycémie et les bandelettes

#### 3.1.1.1.1 Méthode d'analyse

Les méthodes d'analyse diffèrent d'un lecteur à l'autre.

La colorimétrie est moins utilisée à ce jour. Cette méthode est basée sur l'obtention d'une coloration proportionnelle à la glycémie. La quantité de lumière réfléchi sur la bandelette est mesurée selon un procédé identique à la cellule photoélectrique d'un appareil photo. Il convient donc de maintenir la fenêtre de lecture toujours propre.

La deuxième méthode utilise un système électrochimique. L'électrode (ou capteur) contient une enzyme qui catalyse la réaction entre le glucose présent dans le sang et un médiateur. Lors de cette réaction, il y a un transfert d'électrons du glucose vers le médiateur. Ces électrons seront alors captés par les électrodes. Le courant électrique produit sera mesuré et converti en valeur de glycémie par le lecteur.

Il existe des interférences médicamenteuses qui peuvent affecter les valeurs mesurées par le lecteur de glycémie. Il convient donc de faire attention dans certains cas :

Des concentrations sanguines élevées en paracétamol, salicylés, acide ascorbique ou xylose engendrent une surestimation des résultats ;

Un taux d'acide urique élevé en cas de crise de goutte ou d'insuffisance rénale ;

Un taux de bilirubine élevé en cas d'ictère symptomatique ;

La teneur en oxygène peut faire varier les résultats lorsque l'enzyme sur l'électrode est la glucose oxydase. Les électrons du glucose vont sur le médiateur mais également sur l'oxygène. Attention donc si on analyse du sang veineux (souvent en milieu hospitalier), si le patient est sous oxygénothérapie ou si l'appareil est utilisé en haute altitude où l'oxygène est diminué ;

La présence d'autres sucres dans le sang peut faire varier les résultats lorsque l'enzyme sur l'électrode est la glucose déshydrogénase. Attention donc lors de l'administration de solution de perfusion ou d'icodextrine (qui se métabolise en maltose) lors des dialyses péritonéales. Dans ces cas-là, préférer des appareils utilisant la glucose oxydase comme One Touch Vita® ou iBG Star®.

Une variation de l'hématocrite en dehors de l'intervalle normal qui est de 35 à 50%. Attention donc en cas d'anémie (hématocrite faible → glycémie augmentée), chez les personnes vivant en altitude ou chez les nouveau-nés (hématocrite élevé → glycémie abaissée). Préférer un lecteur ayant une plage d'hématocrite étendue.

#### 3.1.1.1.2 Les étapes préalables

Le calibrage :

L'utilisateur doit effectuer des réglages à chaque fois qu'il ouvre une boîte de bandelettes. Il peut s'agir d'un code à entrer manuellement ou d'une puce électronique à insérer. Cette étape est indispensable pour garantir l'exactitude des résultats. Cependant, il s'agit d'une des principales sources d'erreur dans la mesure de la glycémie. Pour contrer ce problème, les laboratoires proposent de plus en plus le « no-coding ». Ces lecteurs ne nécessitent pas d'étape de calibration.

La manipulation et la conservation des bandelettes :

Les bandelettes ou les électrodes sont spécifiques d'un ou de plusieurs lecteurs de glycémie. Elles sont présentées individuellement dans des blisters ou par 50 dans un flacon avec un couvercle anti-humidité. La détérioration de ces bandelettes diminue l'exactitude des résultats. Il faut donc faire attention à la date de péremption mais aussi à la durée de conservation une fois le conditionnement ouvert. Ces informations sont spécifiées sur l'emballage. De plus, les bandelettes sont sensibles à la lumière, à l'air libre, à l'humidité et au sébum. Il faut donc veiller à bien refermer le flacon après usage, à ne pas les changer de conditionnement et à ne pas toucher la partie réactive avec l'extrémité des doigts.

La manipulation et la conservation du lecteur de glycémie et du matériel :

Ils ne doivent pas être laissés dans des endroits où il y a de forte variation de température (coffre ou habitacle de la voiture). Si cela est nécessaire, on peut utiliser une pochette isotherme pour protéger l'appareil.

Le test avec solution de contrôle :

Les résultats du lecteur de glycémie peuvent être vérifiés grâce à l'utilisation d'une solution de contrôle. C'est une solution dont on connaît la concentration en glucose.

Ce test est particulièrement utile pour :

- se familiariser avec le prélèvement capillaire,
- vérifier le calibrage,
- vérifier le bon fonctionnement des bandelettes lors de l'ouverture d'une nouvelle boîte,
- vérifier le bon fonctionnement du lecteur de glycémie après une chute de l'appareil ou après l'obtention de résultats aberrants.

Cette solution de contrôle n'est pas remboursée. Cependant, la plupart des laboratoires l'envoie gratuitement sur simple demande au numéro vert.

Le marquage CE :

Le marquage CE apposé sur le matériel atteste de la qualité du système de production du fabricant ainsi que de la conformité de l'appareil à la norme DIN EN ISO 15 197 publiée en 2003. Cette norme autorise une erreur de +/- 15 mg/dL pour des concentrations de glycémie inférieures à 75 mg/dL et de +/- 20 mg/dL pour des concentrations de glycémie supérieures à 75 mg/dL (Pinget, 2010). Ainsi, plusieurs mesures réalisées à la suite peuvent légèrement différer. De plus, il peut exister des variations de +/- 20% entre les résultats obtenus au laboratoire d'analyse médicale et ceux obtenus par le lecteur de glycémie.

#### 3.1.1.1.3 Le choix du lecteur

Le lecteur ne doit pas être choisi parce qu'il est soit disant, le meilleur mais bien parce qu'il est adapté au patient. Les critères à prendre en compte dans le choix du lecteur de glycémie sont les suivants :

- Taille et poids → petit et discret pour les jeunes ou pour ceux qui ne veulent pas exposer leur maladie. Mais il se perd plus facilement et il est plus difficile à manipuler si la personne a des problèmes de préhension ou d'articulation ;
- Taille de l'écran et des caractères → préférer un grand écran et une taille de police suffisante pour les personnes ayant des problèmes de vision ;
- Rétro éclairage et transcription en langage parlé → si problème de vision ;
- Facilité d'utilisation → pour les personnes âgées, surtout si elles ne sont pas déjà familiarisées avec les nouvelles technologies (smartphone, tablette...) ;
- Mode d'étalonnage → préférer le « no-coding » ;
- Vitesse d'analyse rapide → surtout s'il y a un risque d'hypoglycémie ;
- Taille et facilité d'utilisation des électrodes → plus elles sont grandes, plus elles sont faciles à manipuler ;

Modalité de conservation des bandelettes après ouverture ;

Type d'auto piqueur ;

Quantité de sang nécessaire et possibilité de rajout de sang après dépôt → option intéressante pour les personnes qui tremblent ou qui ont des problèmes de mouvement ;

Système de recueil de la goutte de sang (par aspiration ou dépôt) ;

Possibilité d'utiliser un site alternatif → le bout du doigt bénéficie d'un apport riche en sang, cela fait de lui un site privilégié pour réaliser une glycémie. Cependant, la prise de mesure répétée peut être à l'origine de douleur. Si le lecteur peut fonctionner avec de petit échantillon (0,3 à 3  $\mu$ L), on peut solliciter des sites alternatifs (avant-bras, bras, cuisse, mollet, abdomen, oreilles, paume de la main, base du pouce). Ces zones étant plus étendues et leurs terminaisons nerveuses moins présentes, la ponction en est moins douloureuse. Cependant, des inconvénients sont à déplorer. Tout d'abord, le débit sanguin est réduit, d'où la difficulté d'obtenir un échantillon suffisant. De plus, une plus grande profondeur de piqûre est nécessaire et cela peut être à l'origine d'ecchymose. Enfin, les résultats ne sont pas aussi fiables qu'à l'extrémité du doigt. En effet, les valeurs sont abaissées de 10 à 15% dans les 2 heures suivant un repas, une activité physique, une injection d'insuline ou lorsque l'on suspecte une hypoglycémie. Lors de ces périodes à fluctuation glycémique rapide, il est possible de prélever dans la paume de la main ou à la base du pouce. Les résultats sont tout aussi fiables que ceux trouvés au bout du doigt (Poitras, 2011).

Le rôle du pharmacien d'officine est primordial lors de la délivrance d'un lecteur de glycémie. Il peut arriver que le patient sache quel modèle il souhaite prendre (parce qu'il l'a testé à l'hôpital, vu sur internet ou qu'il avait déjà celui-là). La plupart du temps, il ne connaît ni les modèles ni les dernières nouveautés. C'est donc au pharmacien d'officine de se tenir informé des dernières innovations mais également d'aiguiller le patient selon ses besoins ou d'expliquer les avantages et les inconvénients des appareils. Les tableaux 9 et 10 récapitulent les caractéristiques des lecteurs de quelques laboratoires.













LABORATOIRE	ABBOTT DIABETES CARE  (Appel gratuit depuis un poste fixe)*			SANOFI DIABETES  Gratuit depuis un poste fixe	
APPAREIL	FreeStyle Papillon Vision® 	FreeStyle Papillon InsuLinX® 	FreeStyle Optium neo® 	BG Star® 	i BG Star® 
BANDELETTE - ELECTRODE	FreeStyle Papillon Easy® 		FreeStyle Papillon Optium® et Optium B-cétone® 	BG Star® 	
CALIBRAGE	NON			NON	
ALIMENTATION	Pile ronde			Pile ronde	Batterie rechargeable
VOLUME DE SANG	0,3µL		0,6µL (1,5µL pour cétonémie)	0,5µL	
RAJOUT DE SANG	Oui dans les 60 secondes		Oui dans les 5 secondes	NON	
MULTI-SITE	OUI			OUI	
CONNECTABLE	OUI (USB)			OUI (USB)	OUI (iphone/ipad)
DUREE DU TEST	4 secondes		5 secondes (10 pour cétonémie)	6 secondes	
AVANTAGES	Grand écran et grands chiffres (2 cm) Simple à utiliser	Ecran tactile Carnet d'auto-surveillance automatisé	Ecran tactile avec de grands chiffres (2 cm) Mesure de la cétonémie possible Alertes glycémiques Enregistrement possible des doses d'insuline	Grand écran et grand chiffres	Design Petit et léger (9 g) Connexion possible au téléphone pour synchroniser les informations
INCONVENIENTS	Pas de rétro éclairage	Complexe pour des personnes âgées			Taille des chiffres petits

Tableau 8 : Caractéristiques des lecteurs de glycémie de chez Abbott diabetes care et Sanofi diabetes ([www.freestylediabete.fr](http://www.freestylediabete.fr) et [www.sanofi-diabete.fr](http://www.sanofi-diabete.fr))










LABORATOIRE	LIFESCAN N° Vert 0 800 459 459 APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE		ROCHE DIAGNOSTICS N° Vert 0 800 27 26 93 APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE		
APPAREIL	OneTouch Vita® 	OneTouch Verio IQ® 	Accu Chek Performa® 	Accu Chek Performa Nano® 	Accu Chek Mobile® 
BANDELETTE - ELECTRODE	One Touch Vita® 	One Touch Verio® 	Accu chek Performa® 		Accu Chek Mobile® 
CALIBRAGE	NON		PUCE		NON
ALIMENTATION	Pile ronde	Batterie rechargeable	Pile ronde		Pile AAA
VOLUME DE SANG	1 µL	0,4 µL	0,6 µL		0,3 µL
RAJOUT DE SANG	NON		OUI		
MULTI-SITE	OUI	NON	OUI		
CONNECTABLE	OUI (USB)		OUI (IR)		OUI (USB)
DUREE DU TEST	5 secondes		5 secondes		
AVANTAGES	Simple d'utilisation Gros boutons	Alerte des tendances hypo/hyper avec un code couleur Design Parle	Simple d'utilisation Petit et écran large Fonctionne avec Hématocrite entre 10 et 65% (néonatalogie possible) Indépendant de l'O <sub>2</sub> Dépôt de sang possible même si la bandelette est en dehors de l'appareil Bandelette à manipuler sans aucune précaution particulière		50 glycémies par cassette Auto-piqueur se fixe directement sur le lecteur Convient aux personnes mobiles
INCONVENIENTS	Pas de rétro éclairage Quantité de sang demandée	Complexe pour des personnes âgées	Pas de rétro éclairage		

Tableau 9 : Caractéristiques des lecteurs de glycémie de chez Lifescan et Roche diagnostics ([www.lifescan.fr](http://www.lifescan.fr) et [www.accu-chek.fr](http://www.accu-chek.fr))

Dès que le choix est fait, il est important d'apporter des explications complémentaires :

- Sortir l'appareil et le mettre en marche ;
- Régler la date et l'heure (certains laboratoires prérèglent ces données) ;
- Montrer le déroulement d'un test avec une solution de contrôle ;
- Laisser le patient faire lui-même sa glycémie ;

Corriger les erreurs éventuelles ;

Remplir la garantie ;

Lui montrer le numéro vert qu'il pourra joindre en cas de problème, s'il a besoin de pile, de solution de contrôle, d'un carnet de surveillance...

Il est important de s'adapter au patient, de ne pas trop rentrer dans les détails, d'apporter un maximum d'informations sans pour autant le surcharger en décrivant toutes les fonctionnalités. Les explications pourront être approfondies lors des renouvellements. Le vocabulaire et le niveau d'explication devront être adaptés à l'âge du patient, à ses connaissances (s'agit-il de son premier lecteur ?)... De plus, il est vivement recommandé de laisser manipuler le patient. En réalisant lui-même l'opération, il apprend et retient ce qu'il voit. Enfin, lors des renouvellements suivants, demander comment se passent les contrôles afin de s'assurer qu'il n'y a pas de problèmes.

### 3.1.1.2 L'auto-piqueur et les lancettes

Il existe actuellement des stylos auto-piqueurs et des auto-piqueurs à usage unique. Le stylo auto-piqueur nécessite soit des lancettes à usage unique (celles-ci sont insérées dans le porte-lancette puis jetées après chaque utilisation (figure 39 (b) et (c)) ou un barillet contenant 6 lancettes (OneTouch Fastclix® et Multiclix® (figure 39(a)). Cette forme a l'avantage de diminuer le nombre de manipulation. Une fois utilisé, une barre rouge apparaît et il est impossible de le réinsérer dans le stylo. Cependant, il est important d'insister sur le changement de lancette sur un même barillet. Une fenêtre permet de visualiser le nombre de lancettes restantes.

L'auto-piqueur à usage unique possède une lancette pré-intégrée. Il est moins sophistiqué que le stylo mais a l'avantage d'être prêt à l'emploi. Il est donc rapide à utiliser. De plus, il est impossible de le réutiliser ce qui le rend intéressant pour le personnel soignant en milieu hospitalier ou pour les actions de prévention.

L'auto-piqueur est inclus dans les kits ou vendu séparément. L'évolution tend à le rendre simple d'utilisation, ergonomique, discret mais surtout, le moins douloureux possible. Ces stylos ont des profondeurs de piqûre variables selon l'épaisseur et la qualité de la peau (4 pour l'auto-piqueur Freestyle® (figure 40 (b)), 6 pour le One Touch Comfort® et jusqu'à 11 profondeurs pour les auto-piqueurs Accu chek®). En choisissant la profondeur de piqûre la plus faible possible, on limite la douleur. Certains auto-piqueurs génèrent peu de vibration au rebond (One Touch Comfort® (figure 40 (a)) et Accucheck Softclix®). De plus, les lancettes sont de plus en plus fines (entre 0,2mm et 1,5mm de diamètre) avec des biseaux triples, enduits de silicone (Accucheck Softclix®) (Battu, 2013(1)).

Le pharmacien d'officine devra également insister sur le côté « usage unique » de la lancette et sur le lieu de piqûre. Une étude montre que seulement 10% change la lancette à chaque fois, 19% l'utilise 2 à 4 fois, 47% 5 à 10 fois et 21% plus de 11 fois (Riveline et Halimi, 2010). Un biseau émoussé rend la piqûre plus douloureuse. De plus, 31% piquent sur la pulpe et 12% piquent trop près de l'ongle.



Figure 38 : Accucheck Fastclix et son barillet (a) ; Accucheck Softclix (b) et ses lancettes (c) ([www.accu-chek.fr](http://www.accu-chek.fr))



Figure 39 : One Touch Comfort (a) ([www.lifescan.fr](http://www.lifescan.fr)) FreeStyle Autopiqueur (b) ([www.vivreavecundiabete.com](http://www.vivreavecundiabete.com))

### 3.1.1.3 Le carnet ou logiciel de suivi

Ces carnets de suivi sont distribués par les laboratoires, par les officines ou téléchargeables sur internet. Ils permettent au patient de noter les résultats des glycémies de façon simple ainsi que d'apposer quelques annotations (figure 41).

Il est intéressant que le patient note toutes les informations éventuellement liées à une glycémie anormale. Ainsi, il essaie d'analyser les raisons d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie (repas particulier, variation de l'activité physique, infection, stress, ...). Il convient également de faire attention à des résultats qui peuvent être erronés en cas de troubles cognitifs ou de falsification par le patient qui souhaite montrer de « beaux résultats »).

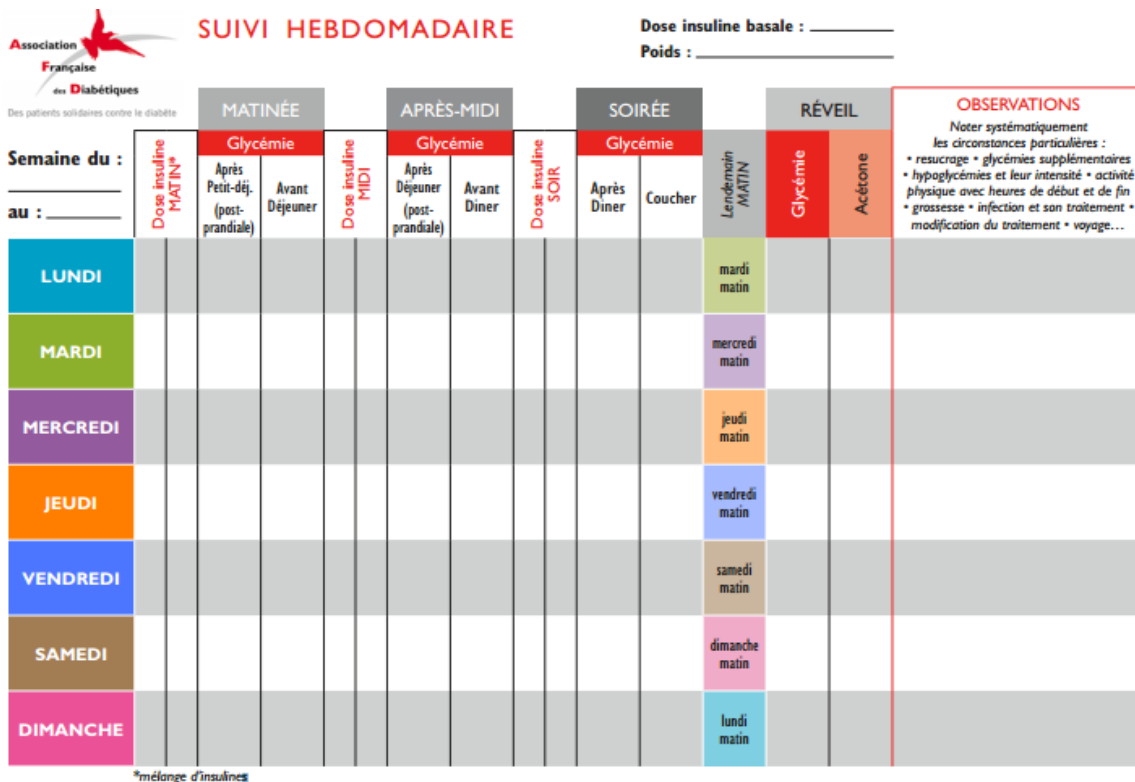


Figure 40 : Exemple de carnet de suivi de la glycémie téléchargeable sur le site de l'association des jeunes diabétiques [www.afd.asso.fr](http://www.afd.asso.fr)

De plus, les lecteurs actuels disposent d'une mémoire importante. Les résultats sont enregistrés avec la date et l'heure. Les valeurs peuvent être analysées par le lecteur lui-même (tendance glycémique, moyenne sur les derniers jours ou le dernier mois), par une application smartphone ou un logiciel informatique. Les résultats peuvent alors être imprimés ou envoyés par courriel.

### 3.1.1.4 Les DASRI

Les Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux sont tout déchet tranchant piquant ou coupant produit par les patients en auto-traitement. Ils devront être mis dans un conteneur de couleur jaune (figure 42) fabriqué avec une matière qui n'est pas polluante à l'incinération, qui ne peut pas être perforé et dont la fermeture provisoire puis définitive est étanche. Sont mis dans ces conteneurs : les lancettes, les aiguilles, les seringues, les micro-perfuseurs, les cathéters, .... Ne sont pas mis dans ces conteneurs : les bandelettes (sanguines et urinaires), les cotons, les stylos, les flacons d'insuline.... Ils ne devront pas être stockés plus de 3 mois, ni être remplis au-delà du trait. Ils devront être fermés définitivement avant élimination.



Figure 41 : Boîte à aiguilles (www.dastri.fr)

La réglementation de ces produits a évolué ces dernières années. En effet, depuis le 22 octobre 2010, les pharmaciens d'officine sont tenus de mettre à disposition gratuitement des collecteurs de DASRI. De plus, le décret du 28 juin 2011 prévoit une obligation de collecte des conteneurs. Cette obligation prendra effet lorsque le système de collecte DASTRI sera opérationnel. DASTRI est une association agréementée par l'état depuis le 12 décembre 2012. Son coût est assuré par les industriels de santé. Sa mission est en cours de développement sur le territoire national. DASTRI va distribuer, collecter et éliminer gratuitement les boîtes à aiguilles ainsi qu'informer et sensibiliser les patients et les professionnels de santé au DASRI.

### 3.1.2 Les bonnes pratiques de mesures

Différentes étapes sont nécessaires afin de garantir la fiabilité des résultats mesurés avec le lecteur de glycémie.

Se laver les mains avec de l'eau chaude (favorisant la circulation sanguine) et du savon. Ne pas utiliser d'alcool pour éviter les interférences.

Bien se sécher les mains sinon le sang peut être dilué et la goutte mal se former.

Masser le doigt de la base vers l'extrémité.

Insérer une bandelette dans le lecteur.

Insérer une nouvelle lancette dans l'auto-piqueur, régler la profondeur et armer le stylo.

Appliquer sur les bords externes (éviter le pouce et l'index) et déclencher l'auto-piqueur.

Déposer une goutte de sang sur la bandelette.

Lire le résultat.

Jeter la lancette usagée dans le conteneur jaune et le reste à la poubelle.

Noter le résultat.

Les erreurs du patient à l'origine de résultats inexacts sont :

- un mauvais codage de l'appareil ;
- des mains pas bien lavées ou séchées ;
- un lecteur non entretenu (la fenêtre de lecture et le guide de la bandelette doivent être nettoyés régulièrement avec un coton-tige humide) ;
- une quantité insuffisante de sang sur la bandelette ou du sang mélangé avec de la lymphe (le patient a appuyé trop fort pour faire sortir le sang) ou avec des facteurs de la coagulation (le patient a fait saigner à deux reprises).

### 3.1.3 Remboursement

Le patient peut bénéficier du remboursement d'un lecteur de glycémie tous les 4 ans et d'un auto-piqueur tous les ans. En ce qui concerne les bandelettes, leur nombre est limité à 200 par an pour les diabétiques de type 2 (cela ne concerne pas les patients diabétiques de type 2 sous insuline ou ceux dont on prévoit un passage sous insuline à court ou moyen terme).

### 3.1.4 Fréquence de surveillance et objectif glycémique

Chez les diabétiques de type 2, le nombre d'ASG recommandé est de :

- 4 par jour au moins pour un patient avec plus d'une injection d'insuline par jour ;
- 2 à 4 par jour pour un patient avec une injection d'insuline par jour ou chez qui l'insulinothérapie est envisagée à moyen ou court terme ;
- 2 par semaine à 2 par jour chez les patients sous insulino-sécréteurs (lorsque l'on veut confirmer une hypoglycémie ou adapter la posologie des médicaments) ou chez les patients pour lesquels on recherche une amélioration de l'équilibre glycémique. L'ASG est alors utilisée dans ce cas comme moyen d'éducation. Ainsi, le patient pourra apprécier l'effet bénéfique de l'activité physique, du régime alimentaire ou des médicaments sur son diabète.

Pour cette dernière catégorie de patient, le nombre de bandelettes a été limité à 200 par an. L'ASG utilisée comme outil pour équilibrer les glycémies a démontré son efficacité lorsque l'HbA<sub>1c</sub> est supérieure à 8% et lorsque le patient interprète les résultats. L'ASG passive, de routine, n'apportant aucune information pour le patient ou le médecin, tend à être supprimée, d'autant plus qu'elle constitue un coût élevé pour l'assurance maladie (100 millions d'euros) (Grimaldi, 2010). Ainsi, la prescription d'une ASG chez un diabétique de type 2 non insulino-traité ne doit pas être systématique. Il faut s'interroger sur les possibilités réelles de sa réalisation selon le traitement, l'autonomie,

et la fragilité du patient. Une altération des facultés cognitives, des maladresses gestuelles (maladie de Parkinson, AVC, problème rhumatologique...) peuvent empêcher le patient de faire lui-même ses glycémies ou d'en retirer des informations. Auquel cas, la famille pourra-t-elle le faire ? Ou des aidants ? Le patient accepte-t-il réellement de pratiquer cette ASG et les contraintes qui y sont associées (Bauduceau et Doucet, 2010) ? La mise en place de l'ASG nécessite donc la pleine compliance du patient pour aboutir à des résultats et elle ne doit pas être passive. Elle doit s'inscrire dans une démarche bien construite où l'éducation du patient est importante. Il faut organiser avec lui cette ASG : fréquence, horaires, objectifs glycémiques, et les décisions à prendre en fonction des résultats.

La fréquence de l'ASG peut varier d'un patient à un autre et pour un même patient, d'une période à une autre selon les maladies intercurrentes, l'équilibre glycémique, l'évolution du diabète, et le traitement.

Les horaires seront à adapter au rythme de vie du patient (heures des repas, moment d'activité physique, activité professionnelle du patient...). Lorsque qu'il y a 2 à 3 mesures par semaine, il faut les faire à des heures différentes : à jeun, avant les principaux repas ou encore 1h30 à 2 heures après les repas. Ainsi, on aura un panorama des glycémies.

Il est également important de définir les objectifs glycémiques afin que le patient puisse évaluer l'effet de son traitement ou les mesures hygiéno-diététiques sur sa maladie. Pour le diabétique de type 2, l'HAS a fixé comme objectif : 70-120 mg/dL en préprandiale et <180 mg/dL en postprandiale.

## 3.2 Bandelettes urinaires

Les bandelettes urinaires constituent un dispositif d'auto surveillance du diabète. Bien qu'elles aient été très employées par le passé, leur déremboursement et l'amélioration des lecteurs de glycémie ont fait diminuer leur utilisation. Cette méthode permet la mesure qualitative et/ou quantitative de composés dans les urines tels que le glucose, l'acétone, les nitrites, les leucocytes, les hématies, les protéines... mais également, une évaluation du pH et de la densité urinaire.

On recommande son utilisation dans certain cas :

lors d'un doute sur le fonctionnement d'une pompe à insuline,  
lorsque le patient n'a pas son lecteur et qu'il suspecte une hyperglycémie,  
lorsque le patient a des signes avant-coureur d'un coma acidocétosique  
(vomissements, douleurs abdominales, infection grave),



lorsque le patient a une glycémie capillaire dans la journée supérieure à 2,5 g/L (en cas de présence de corps cétoniques dans les urines, une injection d'insuline est nécessaire pour éviter une évolution vers l'acidocétose), ou lors d'une hyperglycémie matinale. Si la bandelette urinaire indique une glycosurie et une cétonurie élevées, la cause de l'hyperglycémie est le sous dosage en insuline. En revanche, si la bandelette urinaire révèle peu ou pas de glycosurie et de cétonurie, l'hyperglycémie matinale est liée paradoxalement à un surdosage en insuline. En effet, l'insuline en excès provoque une hypoglycémie nocturne, ce qui augmente la production de glucagon et donc induit l'hyperglycémie.

Ketodiabur® test 5000 et Ketodiastix® peuvent être utilisés pour mesurer la glycosurie et la cétonurie (figure 43). La bandelette doit être mise en contact brièvement avec l'urine fraîche (soit récupérée dans un flacon soit directement sous le jet mictionnel), égouttée puis tenue horizontalement pendant un temps d'attente variable selon la bandelette utilisée (2 minutes avec kétodiabur® et 15 secondes et 30 secondes respectivement pour la cétonurie et la glucosurie avec ketodiastix®)(Faure et coll., 2013). La coloration obtenue sur le réactif doit alors être comparée avec les couleurs présentes sur l'échelle de mesure de référence. Le résultat est soit qualitatif (présence/absence), soit chiffré ou corrélé à un nombre de « + » (Meriot, 2008).

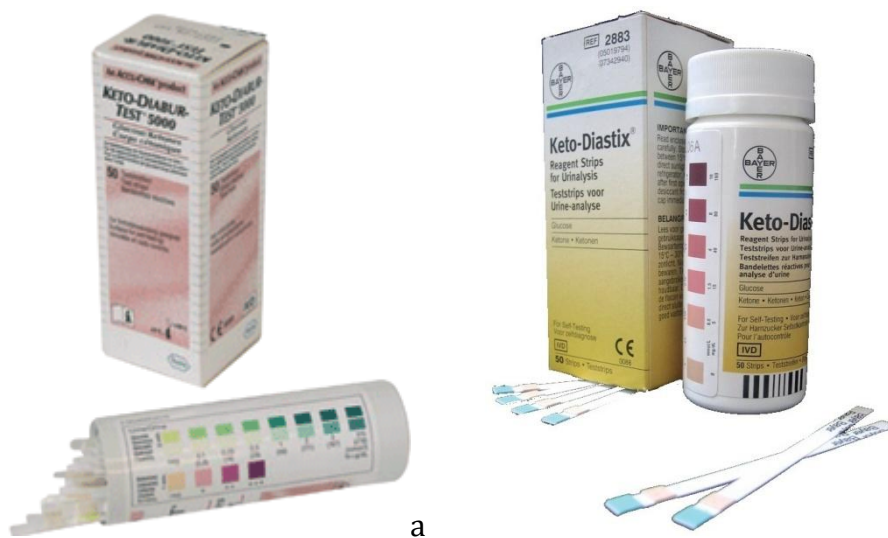


Figure 42 : Flacon de bandelettes Ketodiabur® test 5000(a)([www.accu-chek.fr](http://www.accu-chek.fr)) et Ketodiastix® (b)([www.vivreavecundiabete.com](http://www.vivreavecundiabete.com))

### 3.3 Suivi de la glycémie au laboratoire d'analyse médicale

Le suivi de la glycémie au laboratoire se fera par la mesure 1 à 2 fois par an de la glycémie à jeun et 4 fois par an de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>).

Dans un environnement trop riche en glucose, toutes les protéines de l'organisme subissent une glycation à l'origine de ce que l'on appelle, les produits avancés de glycation (Advanced Glycation End-products ou AGE) qui exercent des effets délétères au sein de l'organisme. Ce phénomène est directement dépendant du niveau de glycémie et du temps d'exposition.

Afin de mesurer le taux de sucre dans le sang ainsi que ces variations au cours du temps, il a été choisi de mesurer l'hémoglobine glyquée et plus précisément l'HbA<sub>1c</sub> car elle a une durée de vie de 120 jours et sa formation est irréversible. L'hémoglobine est une protéine qui se trouve à l'intérieur des globules rouges. Lorsqu'un glucose se fixe sur un site précis de cette molécule, on obtient une hémoglobine glyquée qui sera différente selon le site de fixation du glucose. La plus fréquente est l'HbA<sub>1c</sub> qui est obtenue lorsque le glucose se fixe sur l'extrémité N-terminale de l'une des 2 chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine A. L'hétérogénéité des hémoglobines glyquées a rendu compliquée la mise au point de techniques de mesure spécifiques. Actuellement, la chromatographie par échanges d'ions (chromatographie liquide haute performance et chromatographie liquide basse pression) est la plus fréquemment rencontrée. On retrouve également l'électrophorèse et rarement l'immunologie.

L'hémoglobine glyquée constitue le paramètre de référence pour le suivi du diabète. En effet, il existe une relation entre l'HbA<sub>1c</sub> et l'apparition de complications. Dans certains pays, les indications ont même été étendues au dépistage et au diagnostic du diabète. C'est le cas notamment aux Etats-Unis depuis 2009 suite aux recommandations de l'ADA (Gillery, 2013).

La teneur en HbA<sub>1c</sub> s'exprime actuellement en % de l'hémoglobine totale (bien qu'il soit question d'un changement d'unité vers des mmol d'HbA<sub>1c</sub> /mmol d'Hb).

L'HbA<sub>1c</sub> reflète les variations des glycémies des mois précédents. Ainsi, une HbA<sub>1c</sub> à 6% signifie que la moyenne des glycémies est de 1,26 mg/dL (tableau 11 de correspondance entre HbA<sub>1c</sub> et la moyenne des glycémies). Sachant que 50% de la valeur de l'HbA<sub>1c</sub> reflète les variations de glycémie des 4 dernières semaines et que 80% de sa valeur reflète les 8 dernières semaines.

HbA <sub>1c</sub>	Moyennes des glycémies
6%	1,26 mg/dL
7%	1,54 mg/dL
8%	1,83 mg/dL
9%	2,12 mg/dL
10%	2,40 mg/dL
11%	2,69 mg/dL
12%	2,98 mg/dL

Tableau 10 : Variation des glycémies selon le pourcentage d'HbA<sub>1c</sub> (ADA, 2012)

Dans le cas général, on recommande une HbA<sub>1c</sub> ≤7%.

Cependant, il convient de faire attention aux résultats de l'HbA<sub>1c</sub> lors de toutes situations susceptibles de modifier la durée de vie des globules rouges (hémolyse, hémorragie importante, traitement stimulant l'érythropoïèse, transfusion...) (Naudin, 2009).

# **TROISIEME PARTIE : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LES COMPLICATIONS DU DIABETE**

Le diabète de type 2 est une maladie dangereuse de par ses complications qui sont la conséquence de concentrations sanguines en sucre trop élevées de façon aigue ou chronique.

## **1. LES COMPLICATIONS AIGUES**

Ce sont des complications métaboliques responsables de troubles de la conscience et voire même d'un coma. Ces anomalies peuvent révéler la maladie ou survenir lors de son évolution. On dénombre 4 complications aiguës : l'hypoglycémie et l'acidose lactique dont l'origine est iatrogène ; l'acidocétose et les états hyperosmolaires dont l'origine est liée à la pathologie.

### **1.1 Hypoglycémie**

L'hypoglycémie est définie par une glycémie veineuse inférieure à 0,50 g/L (soit 2,8 mmol/L) (Fischeret coll., 2009).

On distingue les hypoglycémies :

- symptomatiques lorsqu'il existe des manifestations cliniques évocatrices
- asymptomatiques
- mineures lorsque le patient est capable de se traiter lui-même
- sévères lorsque le traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne

Cette complication peut toucher les diabétiques de type 2 insulino-dépendants traités par insuline mais également les non-insulino-dépendants traités par des sulfamides hypoglycémiantes ou des glinides (antidiabétiques oraux) :

Chez les patients sous insuline, l'hypoglycémie se manifeste lors d'un surdosage en insuline (erreur de posologie ou résorption trop rapide de l'insuline si présence d'une lipodystrophie), d'un apport insuffisant en glucose, ou lors d'une activité physique intense engendrant une consommation excessive de glucose. Une étude a établi que chez les diabétiques de type 2 traité par insuline, un patient sur 3 fait une hypoglycémie dans l'année : dans 98% des cas, elle est modérée et donc dans seulement 2% des cas, elle est sévère. (Perlemuter et coll., 2003).

Chez les patients sous sulfamides ou glinides, le risque de survenue d'une hypoglycémie est relativement faible. Cependant, il peut être majoré en cas d'association avec de l'alcool ou avec certains médicaments tel que, par exemple, les autres antidiabétiques oraux, les AINS (pour *Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien*) .... Le risque d'hypoglycémie est également majoré en cas d'effort physique, de saut de repas, d'insuffisance rénale ou hépatique (où le métabolisme et l'élimination de ces molécules et de leurs métabolites sont réduits). Il convient donc de faire attention chez les personnes âgées. Chez ces patients sous sulfamides ou glinides, la fréquence d'hypoglycémie est estimée à 20% par an dont 0,6% d'hypoglycémie sévère (Perlemuter et coll., 2003).

Il existe 3 tableaux cliniques selon la gravité : le syndrome neuro-végétatif, le syndrome neuro-glycopénique et le coma hypoglycémique : le premier tableau est lié à une libération des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines) en réaction à l'hypoglycémie. On parle de signes adrénérgiques ou dysautonomiques qui sont généralement ressentis par le patient et disparaissent très rapidement après la prise de sucre. Néanmoins, ils peuvent être absents lorsque le patient prend des bêtabloquants, lorsqu'il fait des hypoglycémies à répétition ou lorsqu'il présente une neuropathie végétative diabétique. Il conviendra alors à ces patients de renforcer l'auto-surveillance glycémique. Les signes présentés sont : pâleur, sueurs, palpitations, tachycardie, tremblement, anxiété, irritabilité, faim. Le syndrome neuro-glycopénique traduit une hypoglycémie plus profonde. Les signes présentés sont à prédominance neurologique : céphalées, asthénie, troubles de la concentration ou de l'humeur, difficulté d'élocution, diplopie, troubles du comportement. Dans ce cas-là, l'hypoglycémie peut aboutir à des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à un coma hypoglycémique profond agité.

L'hypoglycémie est une urgence vitale qui peut être responsable de décès ou laisser des séquelles neurologiques ou cognitives. Pour les hypoglycémies modérées, le traitement consiste en un re-sucrage par voie orale. Pour les hypoglycémies sévères, il y a nécessité de recourir au glucose IV (pour *Intra-veineux*). Il est possible également d'utiliser du glucagon en SC ou en IM (pour *Intra-Musculaire*). Dans ce cas présent, l'injection peut être effectuée par une personne de l'entourage du patient. Cependant, il est contre

indiqué chez les diabétiques non insulinodépendants car en augmentant la glycémie, le glucagon stimule la sécrétion d'insuline.

En prévention, il est important de renforcer l'auto-surveillance glycémique surtout si le patient ne perçoit pas ou plus les hypoglycémies. Une re-sensibilisation aux hypoglycémies est possible. Elle consiste en la stricte éviction des épisodes d'hypoglycémie durant au moins trois semaines (Orban et Ichai, 2008).

*Concrètement, le pharmacien doit veiller au comptoir à :*

*Informer le patient et son entourage sur :*

*les signes cliniques de l'hypoglycémie (sueurs, pâleur, palpitations, tremblements, vision floue, trouble de la parole...)*

*les risques encourus (décès, séquelles, décompensation d'une complication préexistante)*

*la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie (cesser toute activité, vérifier la glycémie capillaire avant et après re-sucrage)*

*les traitements possibles : 3 morceaux de sucre OU un verre de jus de fruit ou de soda non diététique OU 2 cuillères à café de miel ou de confiture OU une préparation de gel contenant du glucose SUIVIE de l'administration d'un glucide à IG (pour Index Glycémique) faible tel que du pain (Durain et Martineau, 2011)*

*Recommander au patient :*

*de porter une carte mentionnant son traitement par insuline*

*de toujours avoir du sucre sur lui*

*de conserver du glucagon au réfrigérateur (pour les diabétiques traités par insuline uniquement)*

*d'adapter l'injection d'insuline en fonction du repas et de l'activité physique*

*d'éviter l'alcool (en cas de consommation d'alcool, préconiser de manger des féculents en même temps)*

*d'avoir des repas à heures fixes (si le repas est retardé, prévoir une collation)*

*d'analyser les causes de l'hypoglycémie pour éviter toute récurrence*

## **1.2 Coma par acidose lactique**

L'acidose lactique est une complication rare (elle touche entre 2 et 9 patients sur 100 000 par an). Cependant, son pronostic est désastreux : en effet, la mortalité serait proche de 50% (Orban et coll., 2006). Le traitement par biguanide expose le diabétique de type 2 à un risque d'acidose lactique. En 1977, la phenformine (phenyléthylbiguanide) a été retirée du marché pour cette raison. Actuellement, le seul représentant en France des biguanides est la metformine. Même si aujourd'hui, sa responsabilité dans la survenue d'acidose lactique est controversée, il semble toutefois

nécessaire d'accorder une vigilance particulière à sa délivrance compte tenu de la gravité de cette complication.

Le mécanisme de survenue de l'acidose lactique à la metformine n'est pas complètement élucidé. Cependant il semble être lié à l'accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production et diminution de son utilisation (Orban et Ichai, 2008). Une partie de la surproduction serait liée à une hypoxie ou une anoxie tissulaire : le pyruvate produit par glycolyse n'entre plus dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP par glycolyse aérobie mais utilise la voie anaérobie (fermentation) productrice d'ATP et d'acide lactique (figure 44).

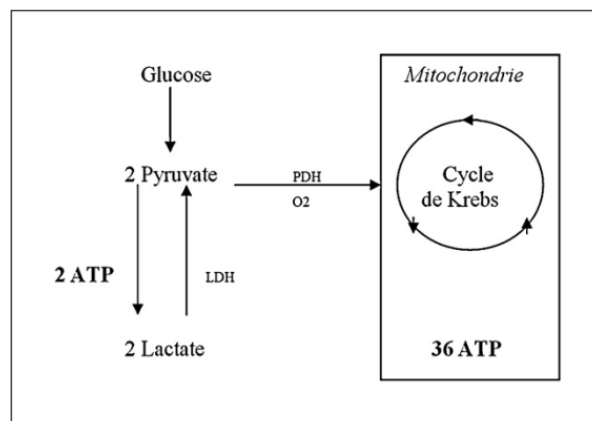


Figure 43 : Cycle de Krebs et production des lactates (PDH : Pyruvate déshydrogénase ; LDH : Lactate déshydrogénase) (Acidose lactique à la metformine, Montini et coll., 2012)

Les biguanides joueraient un rôle en inhibant la néoglucogenèse qui est consommatrice de lactates, en augmentant la production glycolytique de lactates au niveau intestinal et en diminuant la clairance hépatique (Montini et coll., 2012).

Les signes cliniques sont ceux d'une acidose métabolique (pH artériel <7,35) : nausées, vomissements, diarrhées, polypnée, confusion, coma calme et profond associés aux signes d'une hyper-lactatémie (taux plasmatique > 5-6 mmol/L) : douleurs diffuses (abdominales, thoraciques, musculaires...) (Grimaldi, 2009). Le patient doit être hospitalisé en urgence pour une réhydratation et une rééquilibration hydro-électrolytique. Une dialyse pourra être utilisée pour permettre l'élimination des lactates et de la metformine. Une oxygénothérapie sera nécessaire pour lutter contre l'anoxie tissulaire (Fischer et coll., 2009).

La prévention de l'acidose lactique reste la meilleure solution pour tenter de limiter le risque de mortalité. Elle consiste à respecter les contre-indications des biguanides, en particulier l'insuffisance rénale (car la metformine est éliminée à 90% par voie rénale), l'insuffisance hépatique, ou les états pouvant favoriser une anoxie ou une hypoxie tissulaire comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance pulmonaire, l'intoxication au monoxyde de carbone. De plus, il est nécessaire d'arrêter les biguanides 2 à 3 jours

précédant une anesthésie, une intervention chirurgicale, ou l'injection de produit de contraste iodé (à cause du risque de néphropathie induite par les produits de contrastes).

*Concrètement, le pharmacien doit veiller au comptoir à :*

*Informer le patient et son entourage sur :*

*les signes cliniques de l'acidose lactique (asthénie musculaire, crampes musculaires, douleurs abdominales, thoraciques...)*

*les risques encourus (mortalité importante)*

*la conduite à tenir en cas d'acidose lactique (aller aux urgences au plus vite)*

*Recommander au patient :*

*de se faire vacciner contre la grippe (en particulier pour les personnes âgées) responsable d'insuffisance respiratoire*

*d'arrêter le médicament et de consulter son médecin traitant s'il présente des symptômes prodromiques : asthénie, crampes ou douleurs musculaires*

### **1.3 L'acidocétose diabétique**

L'acidocétose diabétique est une complication métabolique mettant en jeu le pronostic vital. Elle survient dans 90% des cas chez les diabétiques de type 1 (Grimaldi, 2009). Cependant, lors du passage à l'insulino-requérance ou lors de la décompensation du diabète à la suite d'un épisode intercurrent, les diabétiques de type 2 peuvent être exposés à cette complication. L'incidence de cette complication est estimée entre 4,6 et 8 épisodes pour 1000 diabétiques (Orban et coll., 2006).

Cet état résulte d'une carence absolue ou relative en insuline. Le glucose n'entre plus dans les cellules. L'organisme, en réponse à ce phénomène va fabriquer du glucose par glycogénolyse et néoglucogénèse hépatique et l'économiser en diminuant sa captation par le muscle. Le glucose apporté par l'alimentation ainsi que celui fabriqué par le foie restent dans le sang d'où une hyperglycémie sévère qui est à l'origine d'une glycosurie. En effet, le seuil de réabsorption tubulaire du glucose est de 1,8 g/L. L'élimination du glucose par les urines s'accompagne d'eau provoquant une polyurie puis une déshydratation associée à une soif intense (polydipsie). La carence en insuline est également à l'origine d'une lipolyse. Les acides gras produits seront alors métabolisés par la voie du cycle de Krebs rapidement saturable puis par la voie de la cétogénèse hépatique. Les corps cétoniques fabriqués en excès seront responsables de vomissements (aggravant la déshydratation) et d'une acidose métabolique liée à leur propriété d'acide faible. De plus, ils seront éliminés par les urines d'où une cétonurie importante. La figure 45 ci-dessous schématise ces différentes étapes.



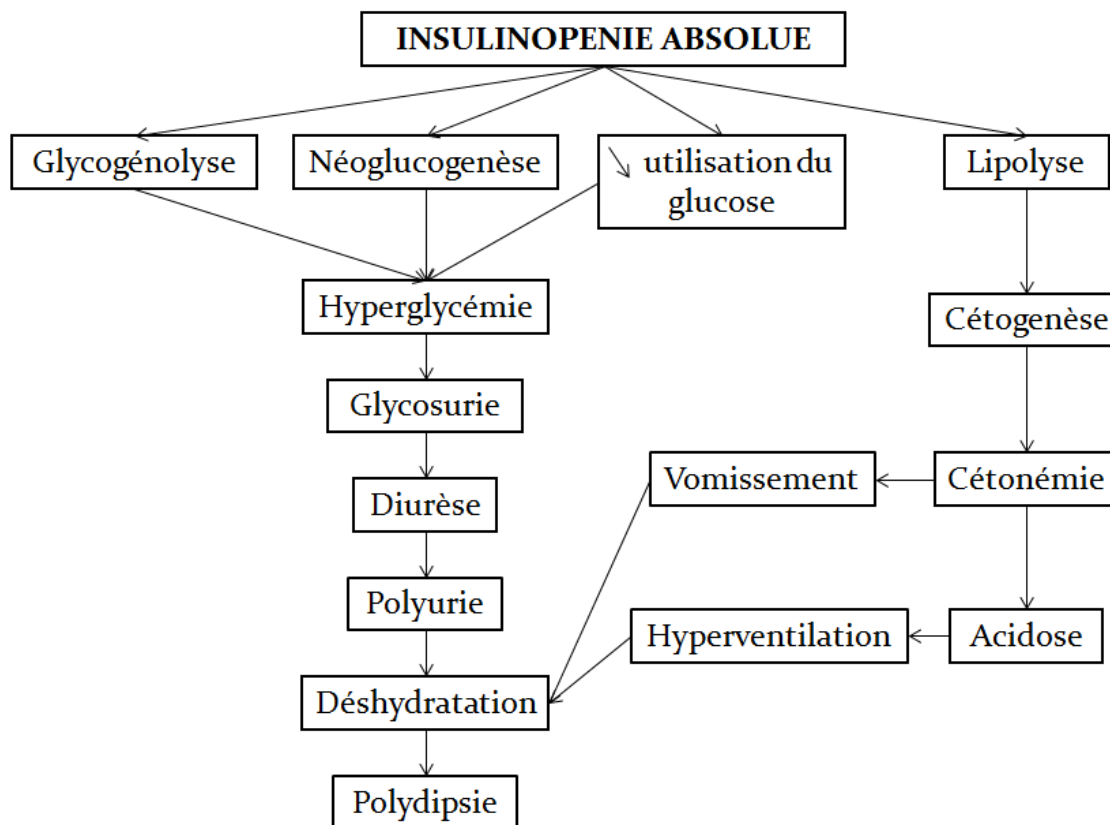


Figure 44 : Physiopathologie de l'acidocétose diabétique

L'installation de l'acidocétose est lente mais, en revanche, une fois installée, l'apparition des symptômes est brutale. Deux phases se succèdent. Tout d'abord une phase de cétose simple (sans acidose) où l'on retrouve un syndrome polyuropolydipsique, des crampes nocturnes, une asthénie, des troubles digestifs et une haleine à odeur d'acétone. Puis, en l'absence de prise en charge, cet état évolue vers une phase d'acidocétose. Les signes sont ceux de la première phase mais ils seront majorés et associés à une dyspnée, des troubles de la conscience (coma calme dans 10% des cas), une déshydratation (surtout extracellulaire) et une hypothermie.

Pour le diagnostic, il sera réalisé dans un premier temps une bandelette urinaire (Ketodiabur test® 5000 ou Ketodiastix®) révélatrice d'une glycosurie à +++ et d'une cétonurie entre +++ et ++++ ainsi qu'un dosage capillaire de la glycémie (taux supérieur à 2,55 g/L) et de l'acétonémie (taux supérieur à 0,6 mmol/L). Puis, des examens complémentaires permettront de confirmer le diagnostic. Il sera alors retrouvé les critères suivants :

- Glycémie plasmatique > à 14 mmol/L (soir 2,5 g/L),
- PH artérielle < à 7,30,
- Bicarbonates < à 15 mmol/L,
- Osmolarité < 320 mOsm/kg,
- Trou anionique > 12 mEq/L

Le traitement consistera en une hospitalisation, un remplissage vasculaire pour compenser les pertes hydriques, une insulinothérapie et une supplémentation potassique.

*Concrètement, le pharmacien doit veiller au comptoir à :*

*Informé le patient sur :*

*les signes cliniques de l'acidocétose (asthénie, soif intense, polyurie, amaigrissement, douleurs abdominales, nausées)*

*la conduite à tenir en cas d'acidocétose (faire un autocontrôle de la glycémie pour vérifier l'état hyperglycémique et une bandelette urinaire pour vérifier la présence de corps cétoniques. Le diabétique de type 2 insulino-requérant ayant à sa disposition de l'insuline rapide ou un analogue rapide d'insuline pourra alors effectuer une injection de 4 UI d'insuline par croix d'acétone et reconstrôler la glycémie et la bandelette urinaire dans les 2 à 3 heures. Au bout de 3 tentatives infructueuses, il convient de consulter en urgence. Pour les autres patients n'ayant pas habituellement un traitement sous insuline, il convient de consulter en urgence)*

*Recommander au patient :*

*de ne pas interrompre les injections d'insuline (pour les patients insulino-requérants) d'intensifier l'autocontrôle glycémique et la réalisation de bandelettes urinaires en cas de situations à risque : traumatismes, impossibilité de s'alimenter correctement, infections...*

*de rechercher de façon systématique la présence de corps cétonique urinaire lorsque la glycémie dépasse 2,5 g/L.*

## **1.4 Coma hyperosmolaire**

Cette complication ne concerne que les diabétiques de type 2. Son incidence est d'environ 1% (Orban et coll., 2006). Elle touche essentiellement les personnes âgées peu autonomes, ayant une diminution de la sensation de soif et traitées par antidiabétiques oraux d'efficacité médiocre.

Malgré l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, cette complication n'en reste pas moins potentiellement mortelle compte-tenu de la fragilité du terrain des sujets à risque. On estime à 15% la mortalité liée à cette décompensation (El Bou Ould et coll., 2011). C'est la raison pour laquelle la prévention est importante d'autant plus que la survenue de cette complication est progressive.

La physiopathologie de cet état ressemble à celui de l'acidocétose diabétique sauf pour ce qui concerne les effets sur le métabolisme lipidique (pas de cétose et donc pas d'acidose). Le déficit en insuline est moins profond que celui conduisant à l'acidocétose.

Il en résulte une diminution de la captation en glucose par les tissus, une augmentation de la néoglucogenèse et de la glyco-génolyse hépatique. L'hyperglycémie chronique qui en découle sera alors à l'origine d'une glycosurie, d'une polyurie et donc d'une déshydratation. Chez les personnes âgées, il existe régulièrement un trouble de la sensation de soif. La déshydratation, intracellulaire plus particulièrement, n'est alors pas compensée engendrant une hyperosmolarité et une hypernatrémie ainsi qu'une hypovolémie dont les conséquences rénales (insuffisance rénale aigue fonctionnelle) amplifieront l'hyperglycémie par diminution de la filtration glomérulaire du glucose. Concernant le métabolisme lipidique, la présence d'insuline, même en faible quantité, est suffisante pour limiter le recours à la lipolyse et donc à la cétonogenèse. Ce phénomène explique la cétonurie nulle ou à une seule croix retrouvée à la bandelette urinaire. La figure 46 ci-dessous schématise ces différentes étapes.

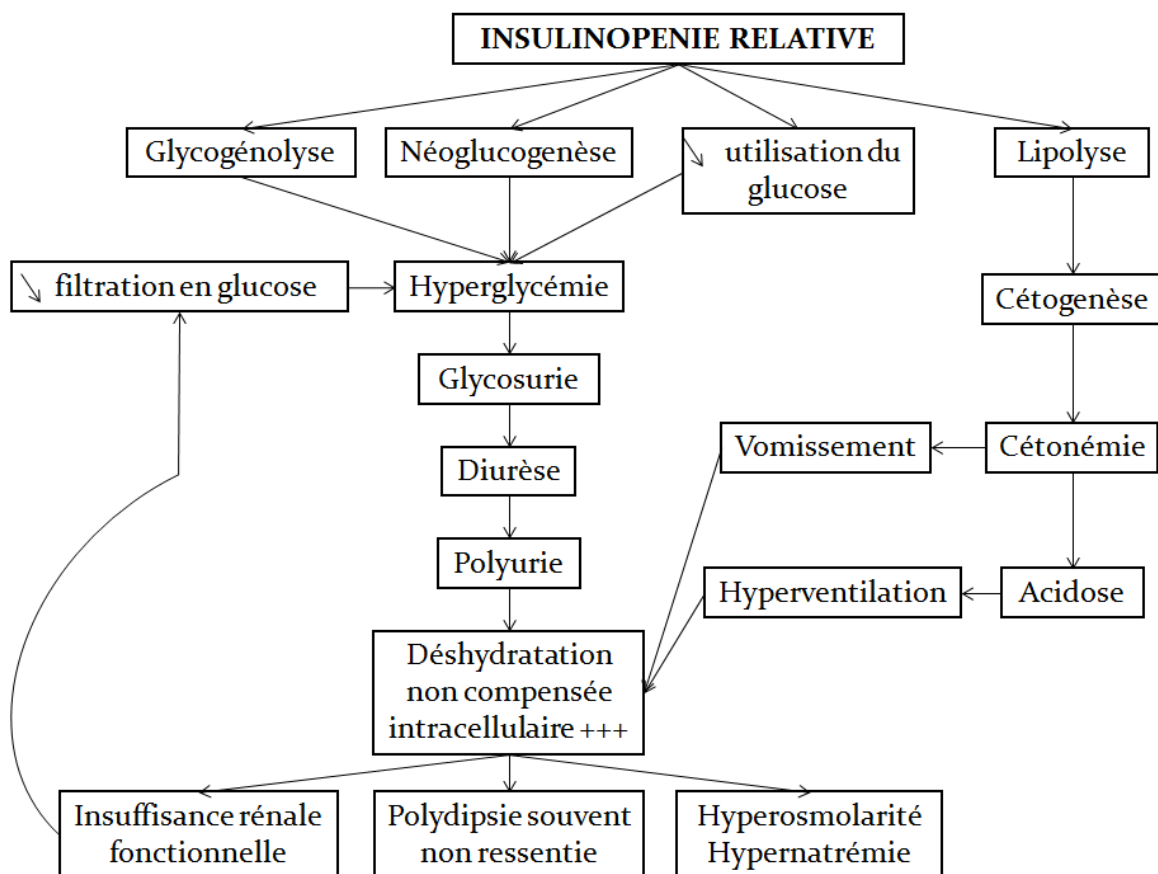


Figure 45 : Physiopathologie du coma hyperosmolaire

L'installation de l'état hyperosmolaire est progressive. Elle résulte de l'association de facteurs favorisants (personnes âgées, démence, résidence en maison de retraite, altération de la sensation de soif, détérioration des régulations endocriniennes, traitement par diurétiques, bétabloquants, corticoïdes ...) et de facteurs déclenchants (infections aiguës, accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, diabète non encore connu, mauvaise adhérence thérapeutique...) qui seront les causes d'une déshydratation et/ou d'une hyperglycémie (Lokrou et coll., 2010). Lors de la phase

d'installation pouvant durer plusieurs jours, le syndrome cardinal de l'acidocétose est présent (asthénie, amaigrissement qui peut atteindre 10 kg, polyurie, et plus ou moins polydipsie) (Constans, 2005). La bandelette urinaire révèle une glycosurie à +++ et une cétonurie nulle ou à +. Puis, sans prise en charge, une phase d'accident hyperosmolaire se met en place. Les mêmes symptômes sont présents mais sont associés à un syndrome confusionnel pouvant aller d'un état de torpeur à un coma agité (myoclonies et convulsions).

Le bilan biologique révèle un(e) :

Hyperglycémie de 6 à 20 g/L

Hyperosmolarité plasmatique > 350 mOsm/kg

Hypernatrémie corrigée (calculée à partir de la natrémie mesurée qui peut être normale et de la valeur de la glycémie selon la formule de Katz)

Hémoconcentration avec un hématicrite élevé et une hyperprotidémie

Bilan rénal perturbé compte tenu de l'insuffisance rénale fonctionnelle

Le traitement consistera en une hospitalisation, une réhydratation pour éviter un collapsus, une rééquilibration électrolytique progressive par supplémentation en sodium et en potassium, une insulinothérapie et le traitement du facteur déclenchant.

*Concrètement, le pharmacien doit veiller au comptoir à :*

*Informé le patient sur :*

*les signes cliniques du coma hyperosmolaire (asthénie, polyurie, soif intense, amaigrissement rapide et inexplicé)*

*la conduite à tenir en cas de coma hyperosmolaire (consulter son médecin traitant rapidement si la personne ne présente pas de syndrome confusionnel ou se présenter aux urgences dans les plus brefs délais dans le cas contraire)*

*Recommander au patient :*

*de s'hydrater régulièrement en particulier lorsqu'il fait chaud*

*en cas d'infections aiguës ou de traumatismes, d'intensifier l'autocontrôle glycémique (un passage sous insulinothérapie transitoire serait préférable dans cette situation imposant le passage d'une infirmière à domicile qui pourra détecter le déclenchement de la décompensation et ainsi permettre une prise en charge précoce)*

*Ces mesures sont d'autant plus importantes lorsque l'ordonnance du patient est apportée par un membre de l'entourage laissant sous-entendre que le patient est âgé, peu autonome... mais aussi lorsque sur l'ordonnance, de nouveaux médicaments sont prescrits. Il conviendra donc aux pharmaciens d'accorder une attention particulière à l'éducation du patient et/ou de son entourage lorsqu'il délivre à un diabétique des médicaments indiqués dans le traitement d'infections aiguës ou lorsqu'il délivre des médicaments pouvant déclencher un état hyperosmolaire (bétabloquants, corticoïdes, diurétiques...).*

## 2. LES COMPLICATIONS CHRONIQUES

Après plusieurs années, l'hyperglycémie chronique est responsable de la détérioration des petits (microangiopathie) et des gros (macroangiopathie) vaisseaux sanguins. Les complications chroniques du diabète représentent aujourd'hui les causes essentielles de morbidité et de mortalité chez le patient diabétique d'où l'importance de connaître ces complications afin de les prévenir ou de mieux surveiller leur évolution. Une fois apparues, elles sont le plus souvent irréversibles. Seul l'équilibre glycémique permet de ralentir leur évolution.

### 2.1 Microangiopathie

Les atteintes sont constatées sur les petits vaisseaux (artères, veines, capillaires) d'un diamètre inférieur à 30  $\mu\text{m}$  (Perlemuter et coll., 2003), en particulier au niveau de la rétine de l'œil (rétinopathie) ou au niveau des reins (néphropathie). Par la suite, plus ou moins liées à ces atteintes vasculaires, des lésions au niveau des nerfs périphériques, notamment au niveau des membres inférieurs, vont apparaître (neuropathie).

Les lésions observées sont la conséquence à la fois de l'altération de la paroi des vaisseaux (épaississement de la lame basale, fragilisation de la paroi, hyperperméabilité capillaire...) mais également, de la modification du contenu vasculaire (érythrocytes moins déformables, plaquettes hyper-agrégables, facteurs de la coagulation orientés vers une hypercoagulabilité...) (Buffet et Vazier, 2010).

L'origine de ces perturbations est directement reliée au métabolisme anormal du glucose. En effet, chez un diabétique, l'excès de glucose dans l'organisme aboutit à l'utilisation amplifiée de voies habituellement mineures que sont par exemple la voie des polyols, la voie des hexosamines, la glycation à l'origine de la production de protéines glycosylées également appelés AGE pour *Advanced Glycation End-products*,... . Présents en grande quantité, les produits de ces voies nuisent aux cellules et sont particulièrement délétères pour la structure des micro-vaisseaux (Young et coll., 2007). De plus, les mécanismes antioxydants mitochondriaux sont eux aussi débordés. Les espèces oxygénées réactives générées sont elles aussi nuisibles au bon fonctionnement des cellules : elles vont réagir avec des molécules, et les modifier de façon irréversible.

L'hyperglycémie est le principal facteur impliqué dans le développement de la microangiopathie. Ainsi, les lésions sont d'autant plus élevées que le diabète est ancien

et que la glycémie est élevée. A l'inverse, un bon contrôle de la glycémie permet le ralentissement de la progression de la microangiopathie (une baisse de 1% de l'hémoglobine glyquée permet de diminuer de 37% l'incidence de la microangiopathie (Buffet et Vazier, 2010).

### 2.1.1 La rétinopathie diabétique

C'est la complication oculaire la plus fréquente chez le diabétique mais aussi celle qui peut être la plus grave. En effet, c'est la première cause de cécité en France avant 50 ans. Chez les diabétiques de type 2, 20% sont atteints d'une rétinopathie lors du diagnostic du diabète et 50% en sont atteints 15 ans après (Brue et coll., 2008). Cependant, ces chiffres commencent à reculer grâce à une meilleure prise en charge du diabète et à une augmentation des dépistages (Massin, 2010).

L'ancienneté du diabète et l'hyperglycémie chronique sont des facteurs déterminants dans l'apparition de la microangiopathie et donc de la rétinopathie. Cependant, des facteurs génétiques prédisposent à cette complication et explique la susceptibilité individuelle.

Les facteurs aggravants sont l'adolescence (avec un refus de la maladie et un mauvais contrôle des glycémies), la grossesse, l'hypertension artérielle systolique, un équilibre trop rapide du diabète, une chirurgie de la cataracte.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperglycémie chronique engendre un dérèglement des cellules. La synthèse de matrice extracellulaire est augmentée d'où l'épaississement de la membrane basale des micro-vaisseaux rétinien. Les péricytes sont des cellules de maintien de la tonicité de la paroi des capillaires. Ils sont situés à l'extérieur de la membrane basale et sont capables d'empêcher la prolifération des cellules endothéliales. L'épaississement de la membrane basale entraîne une perte des interactions entre péricytes et cellules endothéliales, d'où une prolifération de ces dernières. La prolifération se fait de façon localisée et peut être responsable de l'occlusion des capillaires rétiniens.

De plus, le nombre de péricytes va diminuer entraînant une perte de la tonicité et donc de la dilatation des capillaires avec formation de micro-anévrismes. Ces ectasies sont tapissées par de nombreuses cellules endothéliales. Il s'en suit une détérioration de la barrière hémato-rétinienne avec formation de zone d'ischémie et ou d'œdème (Brue et coll., 2008).

Les zones d'œdèmes sont plutôt situées au niveau central (macula). La rupture de la barrière hémato-rétinienne provoque le passage d'ions et de protéines dans le

compartiment extracellulaire, provoquant un appel d'eau par osmose et donc la formation d'œdème. De plus, les lipides et les lipoprotéines passent également, entraînant la formation d'exsudats (visibles lors du fond d'œil) (Lesven, 2013).

Les zones d'ischémie sont plutôt périphériques. L'hypoxie générée par l'occlusion des capillaires ainsi que l'œdème (qui auto entretient l'hypoxie) vont provoquer la sécrétion de facteur de croissance (notamment le VEGF) qui stimule l'angiogenèse. Des néovaisseaux se développent alors de façon anarchique et ils sont par ailleurs, fragiles. Leur rupture dans le vitré provoquera une hémorragie intra-vitréenne. De plus, en s'accrochant sur la rétine lors de leur prolifération, ils provoqueront un décollement de celle-ci par traction. Enfin, ces néovaisseaux risquent également de proliférer en direction de la chambre antérieure où ils pourront obturer l'angle irido-cornéen et être ainsi responsables d'un glaucome néo-vasculaire (Lesven, 2013).

Différents stades sont décrits selon l'avancé de la maladie. Ainsi, on distingue les rétinopathies diabétiques :

- Non proliférante : obstruction des vaisseaux avec ischémie d'aval, dilatation capillaire, micro-anévrismes, microhémorragies ;
- Préproliférante : ischémie étendue, nombreuses hémorragies, nodules cotonneux ;
- Proliférante : formation de néovaisseaux ;
- Proliférante compliquée : si présence d'une hémorragie du vitrée, d'un décollement de la rétine ou d'un glaucome néo-vasculaire.

Le diagnostic est rarement basé sur les signes cliniques (la baisse de l'acuité visuelle apparait de façon tardive). C'est plutôt lors du diagnostic du diabète ou au cours des examens ophtalmologiques de suivi que le diagnostic de la rétinopathie est posé.

Le traitement consiste tout d'abord en un bon contrôle des glycémies (hémoglobine glyquée inférieure à 6,5%) et de la tension artérielle (inférieure à 130/80 mmHg). Cependant, si la rétinopathie est sévère, l'équilibre glycémique devra être obtenu progressivement afin d'éviter une aggravation des lésions avec le risque hémorragique qui en découle.

Au stade de rétinopathie non proliférante, un antiagrégant plaquettaire peut être donné dans le but de diminuer les micro-anévrismes.

Le traitement ophtalmologique passe par le laser, on parle alors de photocoagulation. La méthode utilisée sera différente selon le stade de la rétinopathie. Ainsi, pour la rétinopathie proliférante débutante, on aura recours à la photocoagulation pan-rétinienne avec destruction des zones d'ischémie rétinienne à l'origine de l'apparition des néovaisseaux. S'il est mis en évidence une fuite de plasma, la photocoagulation

touchera directement les capillaires altérés afin de réduire l'œdème. Enfin, en cas d'œdème maculaire, on aura recours à la photocoagulation en damier (Lesven, 2013).

En cas de décollement de la rétine ou d'hémorragie intravitréenne, une vitrectomie pourra être réalisée.

La surveillance se fera par un examen de routine effectué une fois par an par un spécialiste qui contrôle le champ et l'acuité visuelle ainsi que la pression oculaire. Il recherche des néovaisseaux et regarde l'état de la cornée, du cristallin et du vitré avec l'examen de la lampe à fente. Il fait également un examen de la rétine par un fond d'œil après dilatation de la pupille ou des photographies du fond d'œil sans dilatation (ou rétinographie)

En cas d'anomalie du fond d'œil, il réalise une angiographie à la fluorescéine afin de déterminer le stade et l'évolution de la rétinopathie. La fluorescéine est un produit de contraste non iodée qui va traverser la paroi vasculaire rétinienne si la barrière est rompue. Ainsi, les plaques hypofluorescentes révéleront des zones d'ischémie rétinienne. Les zones hyperfluorescentes précoces révéleront les néovaisseaux et la diffusion de la fluorescéine signera une hyperperméabilité capillaire (Buffet et Vattier, 2010). En cas de rétinopathie, le fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine seront effectués tous les 2 à 6 mois selon la gravité.

Enfin, une autre technique non invasive peut être utilisée : la tomographie en cohérence optique qui permet d'obtenir des images en coupe de la rétine. On détectera alors la présence d'œdème maculaire s'il y a un épaissement.

Le diabète peut être responsable d'autres complications oculaires :

La cataracte (opacification du cristallin) est plus fréquente et plus précoce chez le sujet diabétique, surtout si le diabète est mal contrôlé. Le seul traitement est la chirurgie au cours de laquelle, on remplace le cristallin devenu opaque par un implant.

Le glaucome chronique à angle ouvert est une complication très grave. Une augmentation de la pression oculaire (normal : 10-20 mmHg) est recherchée lors de chaque examen ophtalmologique.

Une dépigmentation et une myopathie irienne.

Des troubles aigus de la réfraction causés par des perturbations osmotiques au niveau du cristallin lors de modifications brutales de la glycémie. En effet, lors d'hyperglycémie brutales, les modifications au niveau du cristallin provoquent une myopie aigues. Lors d'hypoglycémie brutales, on observe une presbytie aigues (Perlemuter et coll., 2003).



*Concrètement, le pharmacien doit veiller au comptoir à :*

*Informez le patient sur l'importance d'avoir un contrôle régulier réalisé par un ophtalmologue (au moins une fois par an) d'autant plus que la rétinopathie diabétique évolue en silence et sans douleur. Rassurez le patient en lui expliquant que les examens réalisés sont indolores. Le seul inconvénient est l'effet du dilateur rétinien qui se prolonge pendant une à deux heures après le rendez-vous, empêchant la conduite d'un véhicule et obligeant au port de lunettes de soleil pour éviter d'être trop ébloui en extérieur.*

*Insistez sur la nécessité de consulter un ophtalmologue à la moindre anomalie survenant au niveau de la vision.*

## **2.1.2 La néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique, autre complication liée à la microangiopathie, peut être grave et aboutir à une IRC (pour *Insuffisance Rénale Chronique*). La néphropathie diabétique constitue même la première cause d'IRC en France et en Europe. Les diabétiques dialysés sont pour 80% des diabétiques de type 2 (Brue et coll., 2008).

15% des diabétiques de type 2 sont atteints d'une néphropathie au bout de 15 ans d'évolution. L'équilibre du diabète, la tension artérielle et la susceptibilité génétique sont les facteurs déterminants dans son apparition.

La néphropathie diabétique est une glomérulopathie avec une protéinurie (albuminurie en particulier), une hypertension artérielle et un déclin rapide de la filtration glomérulaire.

L'hyperglycémie chronique provoque des lésions histologiques (augmentation du volume des glomérules et dilatation des capillaires). Puis, des anomalies apparaissent (épaississement de la membrane basale glomérulaire, hypertrophie glomérulaire, expansion mésangiale, accumulation de matrice extracellulaire dans le glomérule...) (Roussel, 2011). Le débit sanguin excessif qui en découle aboutit à une hyperfiltration et à l'altération du filtre. L'albumine traverse et se retrouve donc dans l'urine ; cependant, elle est toxique pour les segments distaux du néphron et sera responsable à la longue de l'abaissement de la filtration glomérulaire.

On différencie 5 stades selon l'atteinte histologique et les signes cliniques.

Stade 1 (hyperfiltration et hypertrophie glomérulaire) :

Filtration glomérulaire augmentée à 150 mL/min

Albuminurie négative  
Pression artérielle normale

Stade 2 (lésions histologiques avec épaissement de la membrane basale)

Filtration glomérulaire reste élevée ou se normalise  
Albuminurie négative  
Pression artérielle normale

Stade 3 (néphropathie diabétique débutante (ou « incipiens ») :

Microalbuminurie (20-200 mg/L ou 30-300 mg/24h)  
Filtration glomérulaire normale à abaissée  
Hypertension artérielle dans 15% des cas

Stade 4 (néphropathie diabétique avérée) :

Macroalbuminurie (>200 mg/L ou >300 mg/24h)  
Filtration glomérulaire abaissée  
Hypertension artérielle dans 80% des cas  
Syndrome néphrotique dans 10% des cas  
Absence d'hématurie  
Signes de rétinopathie diabétique

Stade 5 (Insuffisance rénale chronique) :

Protéinurie massive ou faible si insuffisance rénale terminale  
Filtration glomérulaire basse à effondrée  
Hypertension artérielle

Le dépistage aura lieu une fois par an. On commence par la recherche d'une protéinurie à la bandelette urinaire. Si le résultat est négatif, on dose la micro albuminurie sur un échantillon ou sur l'urine recueillie pendant 24 heures (Young et coll., 2007). Cette recherche ne peut avoir lieu qu'après avoir vérifié que la bandelette n'a pas détecté d'hématurie, de nitrites ou de leucocytes qui pourraient être à l'origine de faux positif. Un résultat positif devra être confirmé à deux reprises.

Au stade de la microalbuminurie, le traitement pourra permettre de stopper ou au mieux, de freiner l'évolution de la néphropathie. Il commence par un meilleur équilibre du diabète (HbA<sub>1c</sub> <6, 5%) et de la tension artérielle (<130/80 mmHg) ainsi que par l'arrêt des médicaments néphrotoxiques (AINS et produit de contraste) et l'ajout d'un antihypertenseur néphroprotecteur de la famille des sartans (surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale). Enfin, il faudra conseiller un régime hypoprotidique et

contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires que sont le tabac, les dyslipidémies (prise en charge par des statines), l'obésité ou encore l'insuffisance coronarienne.

Au stade de l'IRC, les antidiabétiques oraux devront être arrêtés pour éviter les hypoglycémies avec les glinides ou les sulfamides et pour éviter l'acidose lactique avec la metformine. La pression artérielle ne devra pas dépasser 125/75 mmHg. De plus, les patients devront être préparés à être dialysés lorsque la clairance de la créatinine sera inférieure à 20 mL/min en se faisant vacciner contre l'hépatite B et en posant une fistule artério-veineuse nécessaire en cas d'hémodialyse. Le traitement de l'IRC consiste à lutter contre l'hyperphosphorémie, contre l'hypocalcémie avec une supplémentation en calcium et vitamine D, contre l'hyperkaliémie avec du kayexalate, contre l'hyperuricémie avec de l'allopurinol et contre l'anémie avec de l'EPO.

Le diabète peut être responsable d'autres complications rénales :

Les infections urinaires sont multipliées par 3 chez les sujets diabétiques d'autant plus si le diabète est mal équilibré. En effet, la glycosurie et la stagnation de l'urine lors de la neuropathie végétative vésicale facilitent le développement des germes. Un dépistage doit être fait une fois par an car les infections urinaires sont souvent asymptomatiques. Si la bandelette révèle la présence de leucocytes ou de nitrites, un ECBU devra alors être réalisé. Le traitement par antibiothérapie devra durer au moins 10 jours et sera assorti d'un examen de contrôle 48 heures après l'arrêt des antibiotiques.

Le diabète constitue un facteur de risque dans la néphropathie au produit de contraste. En prévention, il est nécessaire d'arrêter 48 heures avant l'injection les médicaments néphrotoxiques (AINS par exemple), les médicaments qui peuvent causer une déshydratation (diurétiques, IEC) et la metformine qui peut être responsable d'acidose lactique. De plus, une hyperhydratation intraveineuse limitera l'apparition de la néphropathie.

Le diabète constitue également un facteur de risque dans la sténose de l'artère rénale.

*Outre les règles hygiéno-diététiques adaptées au diabète (un bon équilibre glycémique, la pratique d'une activité physique régulière et l'arrêt du tabac), le pharmacien peut conseiller au comptoir une alimentation pauvre en sel et en protéine ainsi que de boire suffisamment quotidiennement pour préserver les reins. Il doit également s'assurer que le patient sait qu'il est important d'avoir une fois par an une analyse d'urine (pour surveiller la présence d'une microalbuminurie) et une prise de sang (pour vérifier l'état de la fonction rénale) ainsi que la mesure de la tension artérielle aussi souvent que possible pour détecter une hypertension.*

### 2.1.3 Neuropathie diabétique

C'est une complication qui apparaît le plus souvent tardivement. Elle concerne 20% des diabétiques de type 2 et 50% des plus de 65 ans (Hartemann et coll., 2011 et Schlienger, 2013). La prévalence augmente avec la durée d'évolution du diabète. Il semble que des facteurs génétiques et environnementaux jouent également un rôle dans l'apparition de cette complication. En effet, malgré un bon contrôle métabolique, certains diabétiques peuvent présenter précocement une neuropathie invalidante et à l'inverse, 50% des diabétiques ne seront pas atteints de neuropathie quel que soit leur équilibre glycémique. Les facteurs favorisants sont l'âge (la fréquence est importante chez les plus de 65 ans), il se poursuit par un examen clinique où l'on recherche :

- une hyperkératose, des plaies ou des cors en inspectant les deux pieds,
- une hypotension orthostatique,
- un trouble de l'équilibre,
- une altération des reflexes ostéo-tendineux achilléen et rotulien,
- de la sensibilité vibratoire au moyen d'un diapason, de la perception à l'aide du test au mono-filament...

On distingue différentes neuropathies :

- (i) les mono-neuropathies et les mono-neuropathies multiples dans 10 à 15% des cas ;
- (ii) les poly-neuropathies qui sont les plus fréquentes et
- (iii) les neuropathies végétatives.

(i) Les mono-neuropathies et les mono-neuropathies multiples ont un début brutal et peuvent parfois révéler le diabète. Les symptômes sont surtout moteurs (baisse de la force motrice et amyotrophie), sensitifs (douleurs vives s'exagérant la nuit, hyperesthésie cutanée et anesthésie au tact et à la pique) et réflexes (les réflexes sont diminués dans le territoire atteint). Ce sont les membres inférieurs et les nerfs crâniens qui sont le plus souvent touchés et moins fréquemment, les membres supérieurs et le tronc.

On aura une cruralgie lorsque le nerf crural est touché. Les symptômes seront :

- douleur et déficit sensitif de la face antérieure de la cuisse ;
- déficit moteur et une amyotrophie du quadriceps ;
- abolition du réflexe rotulien.

Le nerf fémoro-cutané peut être touché auquel cas, les symptômes seront purement sensitifs avec une dysesthésie de la face antéro-extérieure de la cuisse.

Lorsqu'il s'agit du nerf sciatique poplité externe, on aura un déficit moteur des releveurs du pied.

Les nerfs crâniens peuvent être touchés. Il s'agit souvent des nerfs oculomoteurs (le III surtout mais aussi le IV et le VI). L'atteinte s'exprime par une diplopie et des douleurs rétro ou péri orbitaires. Les nerfs trijumeau (V) ou facial (VII) peuvent être atteints ce qui provoquera des douleurs ou une paralysie faciale.

L'évolution est favorable en quelques mois après équilibre de la glycémie.

(ii) Les poly-neuropathies diabétiques sont d'apparition progressive. Les symptômes ont une topographie distale « en chaussette » (ce qui signifie d'évolution ascendante), bilatérale et symétrique. Ce sont les fibres nerveuses les plus longues qui sont touchées en premier et donc le pied. Les symptômes prédominants sont sensitifs. Les douleurs iront de la simple paresthésie (fourmillement, picotement, impression de peau cartonnée, marche sur du coton) à des douleurs importantes avec sensation de broiement, d'écrasement ou de brûlure. Les douleurs sont exacerbées la nuit et soulagées par la marche. On a également un déficit de la sensibilité profonde avec abolition de la pallesthésie (sensibilité osseuse aux vibrations) et de la proprioception. Le patient ne ressent plus le chaud, le froid ou les blessures sous le pied. L'aréflexie achilléenne bilatérale et l'amyotrophie sont également fréquemment rencontrées.

La régression est rare même après normalisation de la glycémie.

(iii) Les neuropathies végétatives sont liées à l'atteinte des nerfs vagues et du système sympathique. Les symptômes ne régressent que rarement même après normalisation de la glycémie. Les atteintes touchent :

l'appareil digestif :

On retrouve alors une parésie œsophagienne responsable de reflux gastro-œsophagiens, une gastroparésie (avec sensation de plénitude gastrique, satiété rapide, ballonnements, pesanteur gastrique, nausées et vomissements) et un trouble du transit (diarrhées, constipation ou alternance des deux).

l'appareil uro-génital :

Au niveau de la vessie, le défaut de sensation de plénitude vésicale entraîne des troubles de la miction, ainsi que la persistance d'un résidu post-mictionnel qui augmente le risque de survenue d'infection urinaire. On parle alors de vessie neurogène.

Au niveau génital, on retrouve un dysfonctionnement érectile dont la cause est souvent multifactorielle : vasculaire (artériopathie), neurologique (impuissance ou infertilité

avec anéjaculation ou éjaculation rétrograde par non fermeture du sphincter interne de l'urètre), iatrogène (antihypertenseur, diurétique, bêtabloquant...) et psychologique.

l'appareil cardio-vasculaire :

La neuropathie végétative peut être responsable d'hypotensions orthostatiques sans accélération du pouls et d'une cardiopathie autonome dont on distingue 3 stades : perte d'adaptation de la fréquence cardiaque, tachycardie permanente puis dénervation cardiaque totale. Les fibres sensibles et végétatives ne transportent donc plus de message rendant ainsi l'ischémie coronarienne et l'infarctus du myocarde indolore et silencieux. De plus, les signes neurovégétatifs de l'hypoglycémie sont supprimés.

les glandes sudorales :

On retrouve un trouble de la sudation avec des crises sudorales, des bouffées de chaleur postprandiales. Cette hypersudation est présente dans la partie supérieure du corps. A l'inverse, la partie inférieure est touchée d'anhydrose. Cette sécheresse cutanée favorise l'hyperkératose, les cors et les plaies.

Le traitement préventif des neuropathies passe avant tout par un bon équilibre de la glycémie et une consommation limitée en alcool.

Le traitement curatif n'est que symptomatique.

La prise en charge des douleurs neuropathiques commencent par les antalgiques classiques (paracetamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens). Il convient cependant de faire attention aux risques rénaux de ces derniers. Les antidépresseurs tricycliques ou non (exemple : Laroxyl®, Tofranil®, Effexor®, Prozac® ou Deroxat®) peuvent être utilisés car ils inhibent la recapture de noradrénaline et de sérotonine au niveau des synapses des neurones impliqués dans l'inhibition de la douleur. Le Tégretol® et le Neurontin® sont des antiépileptiques qui ont également montrés des effets antalgiques dans les douleurs des neuropathies diabétiques.

Le traitement des gastroparésies passe par des règles hygiéno-diététiques (fractionnement des repas) associées à des médicaments qui accélèrent la vidange gastrique (exemple : Primpéran®). L'hypotension orthostatique est traitée par le port de bas de contention. Une crème hydratante préviendra la sécheresse cutanée et la visite régulière chez un pédicure-podologue traitera les hyperkératoses. La prise en charge de la dysfonction érectile passe par des traitements non médicamenteux (sexothérapie) et médicamenteux. L'utilisation des IPDE5 pour *Inhibiteur de la PhosphoDiEstérase-5* (exemple : Cialis®, Viagra®, Levitra®) est possible en l'absence de prise de dérivés nitrés ou de cardiopathie ischémique évolutive. Sinon, en dernier recours, on peut utiliser des injections intra-caverneuses d'agents vasoactifs.

*Concrètement, le pharmacien doit veiller au comptoir à :*

*Informez le patient des signes d'une neuropathie (hypotension orthostatique, diarrhée, douleur, fourmillement, sécheresse cutanée, troubles de l'équilibre, infection urinaire, dysfonctionnement sexuelle...) qui devront le pousser à consulter son médecin traitant ou son endocrinologue. Lui suggérer une consultation diététique en cas de problème de digestion. Il est également important d'insister sur les soins particuliers à apporter aux pieds (je détaillerai ce point dans une partie dédiée au pied diabétique).*

## **2.2 Macroangiopathie**

La macroangiopathie se définit comme étant une atteinte des gros vaisseaux (artères et artérioles de plus de 200 µm). Cette complication apparaît de façon fréquente et précoce chez les diabétiques de type 2. De plus, on la considère comme étant grave au point d'engager le pronostic vital du patient. En effet, c'est la première cause de mortalité chez les diabétiques de type 2 (75% des diabétiques de type 2 décèdent à la suite d'un accident cardiovasculaire et en particulier d'une ischémie myocardique) (Brue et coll., 2008). Le risque de macroangiopathie chez le diabétique de type 2 est davantage lié au terrain d'insulinorésistance et aux anomalies métaboliques qu'à un mauvais équilibre de la glycémie.

La macroangiopathie est causée par une artériosclérose et une athérosclérose. L'hyperglycémie chronique provoque un vieillissement plus rapide et une diminution de la compliance des parois artérielles d'où l'artériosclérose. L'hypertension artérielle, l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, l'obésité abdominale et les troubles de l'hémostase sont responsables de la formation de plaque d'athérome dans l'intima des artères par accumulation de lipides, glucides complexes, produits sanguins, tissus fibreux, et calcium.

Chez les diabétiques, la nature des lésions observées n'est pas différente de celle observée chez les non diabétiques. Ces lésions sont par contre, plus précoces, plus diffuses (localisations multiples) et donc plus graves.

### **2.2.1 Coronaropathie et insuffisance cardiaque**

La coronaropathie touche 2 à 5% des diabétiques. Le rétrécissement des artères coronaires partiellement obstruées par la plaque d'athérome empêche le cœur d'être approvisionné en oxygène. La souffrance du cœur est surtout présente à l'effort et se traduit par une douleur. Cependant, chez les diabétiques, la neuropathie végétative rend l'angine de poitrine asymptomatique (dans 30% des cas, l'angor est complètement

indolore). Sans douleur thoracique, pas de signal d'alarme et donc pas de traitement précoce. Les premières manifestations de l'insuffisance coronarienne sont souvent la mort subite ou l'infarctus du myocarde.

D'autres signes devront faire penser à l'angor tel que des nausées, vomissements, douleurs épigastriques, insuffisance cardiaque d'apparition récente, déséquilibre glycémique inexplicé, malaises, troubles du rythme.

Le diagnostic et la prise en charge sont identiques aux sujets non diabétiques avec en plus, un arrêt des antidiabétiques oraux et la mise en place d'une insulinothérapie pour contrôler la glycémie.

Le dépistage doit être fait par un électrocardiogramme d'effort (communément appelé « épreuve d'effort »). Cette épreuve doit être réalisée démaquillée (c'est-à-dire après arrêt 48 heures avant des bêtabloquants et des inhibiteurs calciques). Si elle est non réalisable, elle sera remplacée par une scintigraphie myocardique de perfusion ou une échocardiographie de stress. Ce dépistage est à réaliser tous les 3 ans (en absence d'anomalie). En cas d'anomalie lors de ce dépistage, une coronarographie devra être effectuée (après arrêt des biguanides 48 heures avant pour éviter tout risque d'acidose lactique). En cas d'anomalies, il pourra être décidé d'avoir recours à une angioplastie avec une pose de stent ou un pontage. Le traitement médicamenteux quant à lui consiste en la prise d'antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, clopidogrel), de dérivés nitrés, de bêtabloquants cardio-sélectifs ou d'inhibiteurs calciques. En prévention, on insiste sur l'arrêt du tabac, la pratique d'une activité physique, et un régime hypocalorique pour faciliter une perte de poids chez des sujets obèses.

L'insuffisance cardiaque est 2 à 5 fois plus élevée chez le sujet diabétique (Schlienger, 2013). En cause : l'insuffisance coronarienne parfois compliquée d'infarctus du myocarde et d'hypertension artérielle. Les signes cliniques sont : essoufflement à l'effort puis au repos, fatigue et œdème des membres inférieurs. Le traitement se fera par diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion et digoxine.

## 2.2.2 Artériopathie des membres inférieurs

L'AOMI (pour *Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs*) voit son incidence multiplier par 40 chez les diabétiques. Cette complication est présente chez 8% des diabétiques à la découverte du diabète, chez 15% des diabétiques au bout de 10 ans et chez 45% des diabétiques au bout de 20 ans.

L'AOMI désigne l'obstruction des artères (qui irriguent les membres inférieurs) par des dépôts de cholestérol au niveau de la paroi. Les lésions sont diffuses (aussi bien distales



que proximales) et surtout localisées au niveau des jambes ce qui rend l'intervention chirurgicale difficile.

On distingue 4 stades cliniques.

Le stade I est asymptomatique, on peut cependant noter l'absence de pouls périphériques dès ce stade.

Le stade II est celui de la claudication intermittente : le patient ressent une douleur constrictive en étau lors de la marche. Cette douleur apparaît après avoir parcouru une certaine distance (défini comme étant le périmètre de marche) et oblige à l'arrêt. La douleur disparaît alors au bout de quelques minutes. La douleur est située au niveau du mollet pour une sténose fémorale et au niveau du pied pour une sténose distale.

Au stade III, le sujet ressent une douleur de décubitus. Celle-ci est perçue comme une brûlure permanente au niveau des orteils surtout en position couchée et elle disparaît lorsque les jambes sont pendantes.

Lors du stade IV, des troubles trophiques (ulcères, gangrènes) peuvent apparaître au niveau des extrémités. Ces lésions pourront alors donner lieu à une amputation.

Tout comme la neuropathie, l'AOMI est une complication du diabète qui majore le risque d'ulcération du pied et aggrave le pronostic en termes d'amputation car l'artériopathie va limiter la circulation artérielle, retarder l'arrivée des antibiotiques et retarder la cicatrisation des plaies au niveau du pied. Nous détaillerons ceci un peu plus loin dans une partie uniquement dédiée au pied du diabétique.

Une revascularisation chirurgicale sera envisagée dès le stade III ou lors du stade II si le périmètre de marche est inférieur à 300 mètres.

Pour éviter cette complication, les pieds doivent être examinés, les troubles trophiques ainsi que le pouls au niveau des artères des jambes et des pieds doivent être recherchés. La mesure de l'index de pression systolique peut s'avérer très utile (il s'agit du rapport entre pression artérielle systolique mesurée au niveau du bras et celle mesurée au niveau de la cheville). Lorsque cette valeur est supérieure à 0,9, c'est rassurant. La mesure de la pression transcutanée en oxygène ( $T_{cpO_2}$ ) peut également apporter des informations. La valeur normale est de 50 mmHg. En cas de suspicion clinique, un écho doppler des artères des membres inférieurs pourra être réalisé. Une artériographie avec injection de produit de contraste iodée pourra également préciser les lésions si un geste chirurgical est envisagé. Les biguanides devront être arrêtés au moins 48 heures avant pour éviter le risque d'acidose lactique. Si la fonction rénale ne permet pas d'effectuer l'artériographie, elle sera remplacée par un angioIRM ou un angioscanner.

Le traitement consiste avant tout en la normalisation des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier : arrêt du tabac, traitement de l'hypertension artérielle,

baisse des triglycérides en dessous de 1,5 g/L et du LDL-cholestérol en dessous de 1 g/L. En complément, il sera mis en place un traitement par antiagrégants plaquettaires et en cas de surinfection, une antibiothérapie.

### 2.2.3 Sténose des carotides et risque d'accident vasculaire cérébrale (AVC)

La sténose des carotides est la principale cause d'AVC chez le diabétique. Un embole peut se détacher d'une plaque d'athérome située au niveau de la carotide et aller se coincer un peu plus haut dans de petites artères. S'il se dissout rapidement, on parlera d'accident vasculaire ischémique transitoire dont les symptômes peuvent être : perte de la vue au niveau d'un œil, aphasie, paralysie, trouble de la sensibilité d'un membre... Ces manifestations régressent généralement en quelques heures. Si l'embole est plus gros ou si la carotide se bouche brutalement, les troubles seront alors plus sévères (hémiplegie par exemple) et pourront laisser des séquelles. Le risque d'AVC est multiplié par 2 à 5 chez le diabétique (Schlienger, 2013).

### 2.2.4 Prévention des complications de la macroangiopathie

Le contrôle de la glycémie reste important dans la prévention de la macroangiopathie. Cependant, c'est surtout sur les facteurs de risque cardiovasculaires que l'on va agir pour prévenir l'artériosclérose et l'athérosclérose. Les facteurs de risque non modifiables (homme de plus de 50 ans, femme de plus de 60 ans et antécédents familiaux d'infarctus du myocarde ou de mort subite avant 55 ans chez le père et 65 ans chez la mère) constituent des éléments aggravants sur lesquels on ne pourra pas avoir d'action. Il faut donc agir au niveau des facteurs modifiables. Ce sont : le diabète traité ou non, la surcharge pondérale (IMC supérieur à 25), un tabagisme actuel ou sevré depuis moins de trois ans, la sédentarité, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies (un taux de HDL-cholestérol supérieur à 0,6 g/L constitue un facteur protecteur).

L'hypertension artérielle est fréquente en particulier chez le diabétique de type 2 (50% des diabétiques de type 2 sont hypertendus (Buffet et Vazier, 2010)). L'hypertension artérielle augmente le risque de survenue d'un AVC, d'une insuffisance coronarienne ou d'une néphropathie. C'est la raison pour laquelle il est important de normaliser la tension chez un diabétique (<130/85 mmHg).

Pour ce faire, il pourra être mis en place des règles hygiéno-diététiques : baisse de la surcharge pondérale, régime pauvre en sel, diminution de la consommation d'alcool, activité physique régulière, arrêt du tabac...

En thérapeutique, on préférera les IEC (pour *Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion*) ou les ARA II (pour *Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II*). Il conviendra d'apporter une attention particulière aux effets indésirables provoqués par chacun d'entre eux. Les bêtabloquants non cardio-sélectifs peuvent aggraver l'hypoglycémie. Les diurétiques et les antihypertenseurs centraux peuvent provoquer une hypotension orthostatique. Les bêtabloquants non cardio-sélectifs, les diurétiques épargneurs de potassium et les IEC peuvent être responsables d'hyperkaliémie. Les inhibiteurs calciques peuvent donner des œdèmes des membres inférieurs. Enfin, une insuffisance rénale aigue peut être provoquée par les IEC ou ARA II (Buffet et Vazier, 2010).

Les dyslipidémies sont également des facteurs de risque cardiovasculaires qui devront être traités.

L'objectif lipidique est fonction du nombre de facteurs de risque :

Nombre de facteurs de risque	Seuil maximum de LDL-cholestérol
<b>0</b>	2, 20 g/L
<b>1</b>	1, 90 g/L
<b>2</b>	1, 60 g/L
<b>+ de 2</b>	1, 30 g/L
<b>Haut risque</b>	1, 00 g/L

Un patient est considéré à haut risque cardiovasculaire lorsqu'il est atteint :

- d'une maladie cardiaque avérée
- d'un diabète de type 2 associé à une maladie rénale
- d'un diabète de type 2 associé à 2 facteurs de risque
- d'une hypertension artérielle avec une pression systolique > 180 mmHg
- d'une insuffisance rénale
- de 3 facteurs de risque ou plus

auquel cas, le traitement préconisé, outre les mesures hygiéno-diététiques, sont un antiagrégant plaquettaire et une statine.

*Prévenir les facteurs de risque cardiovasculaire et donc les complications de la macroangiopathie est nécessaire et peut être faite au comptoir par le pharmacien. Il pourra conseiller :*

*une perte de poids pour normaliser l'IMC,*

*un sevrage tabagique (les substituts nicotiques peuvent être utiles, attention à l'augmentation de l'appétit qui peut être responsable d'un déséquilibre du diabète),*

*la pratique d'une activité physique régulière,*

*de diminuer l'apport en sel et la consommation de réglisse pour la tension,*

*de diminuer les apports en graisses saturées (présentes dans la viande, les produits laitiers,...), en graisses hydrogénées (présentes dans les biscuits, les pâtisseries, les plats préparés...) et en cholestérol (jaunes d'œufs et plus globalement, les aliments d'origine animale) pour limiter les dyslipidémies.*

## 2.3 Le pied diabétique

Les plaies du pied diabétique constituent la première cause d'hospitalisation liée à une complication chronique du diabète et la première cause d'amputation non traumatique en Occident (Lesven, 2013). 5 à 10% des diabétiques subissent une amputation et 50% d'entre elle pourrait être évitée (Buffet et Vatie, 2010).

On distingue différents types de plaies selon le mécanisme physiopathologique :

- (i) les plaies neuropathiques pures encore appelées mal perforant plantaire qui ont un mécanisme uniquement induit par la neuropathie diabétique.
- (ii) les plaies ischémiques pures uniquement causées par l'artériopathie.
- (iii) les plaies mixtes ou neuro-ischémiques qui sont les plus fréquentes.

(i) les plaies neuropathiques pures encore appelées mal perforant plantaire qui ont un mécanisme uniquement induit par la neuropathie diabétique.

Lors de la neuropathie diabétique : toutes les fibres nerveuses sont touchées (les fibres motrices, sensibles et végétatives).

L'atteinte motrice provoque une amyotrophie et une rétraction tendineuse à l'origine de déformations du pied (orteil en griffe par exemple). Les points d'appui du pied sont alors modifiés.

L'atteinte sensitive touche la sensibilité superficielle (toucher, chaleur, douleur ne sont plus ressenties par le patient) et profonde (atteinte de la proprioception d'où l'absence d'adaptation posturale face aux appuis anormaux).

Au niveau végétatif, l'hypo-sudation sera responsable d'une sécheresse cutanée d'où la formation de fissures, de crevasses et d'une hyperkératose.

Le pied neuropathique peut être décrit comme étant chaud. On remarque une sécheresse cutanée, une hyperkératose, un déficit sensitif et proprioceptif (mis en évidence à la palpation et lors du test au mono-filament) et l'absence de reflexe ostéo-tendineux. Le pouls périphérique est présent et les veines sont saillantes.

Les lésions sont généralement situées au niveau des points d'appui et de frottement. Elles commencent par la formation d'une hyperkératose qui prend la forme d'un durillon et qui au fur et à mesure blesse par cisaillement le tissu sous-cutané créant ainsi une petite poche hydrique. Ces étapes sont asymptomatiques d'où une découverte souvent tardive. En l'absence de traitement et de soins locaux, la plaie peut aboutir à un mal perforant plantaire (figure 46 et 47).

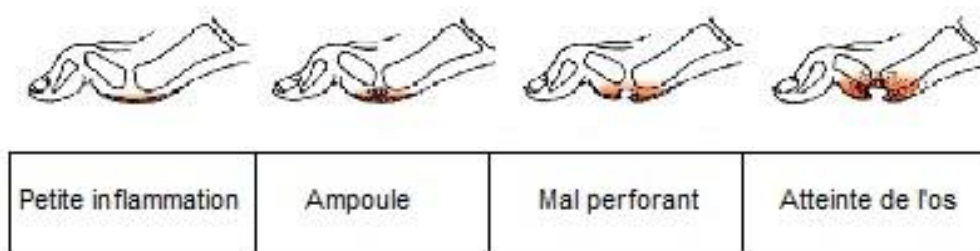


Figure 46 : Etape de formation d'un mal perforant plantaire (Endocrinologie, diabétologie, nutrition, Brue et coll., 2008)

On retrouve alors une ulcération atone, arrondie, à bords nets et entourée d'une couronne d'hyperkératose. Cette lésion chronique peut alors se compliquer d'infection et/ou d'extension en profondeur jusqu'à l'os (ostéite).

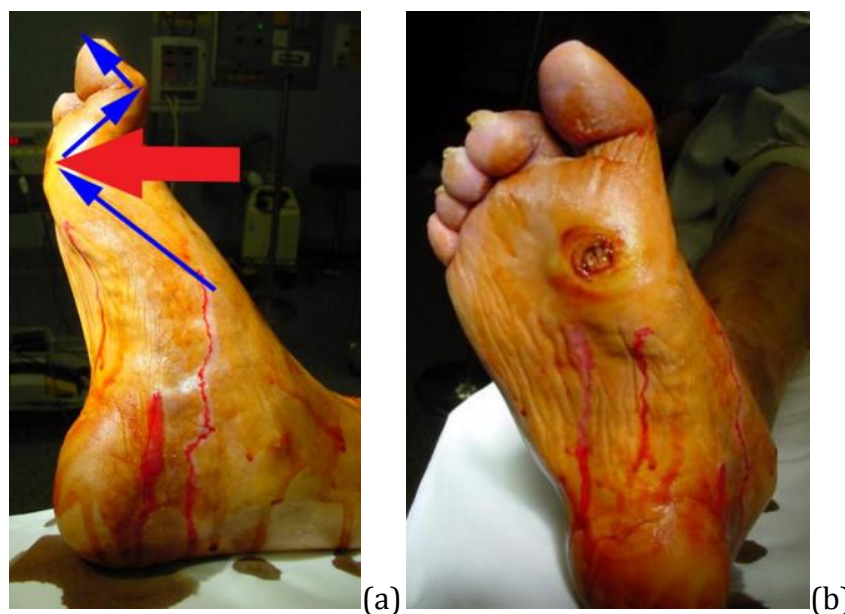


Figure 47 : Mal perforant plantaire (Traitement chirurgical conservateur du mal perforant plantaire en regard des têtes de métatarsiens chez le diabétique. Étude rétrospective cas-témoins, Vanlerberghe et coll., 2013)

Cas particulier des plaies neuropathiques : le pied de Charcot ou ostéoarthropathie neurogène. C'est une complication rare de la neuropathie diabétique (estimée entre 0,1 et 0,4%) mais elle est cependant très grave (Fautrel, 2011). La phase initiale aiguë (figure 48) est marquée par une lyse ostéo-articulaire responsable de fractures et de sub-luxations. Il en résulte un phénomène inflammatoire (rougeur, chaleur, œdème). Il s'en suit une phase chronique avec une reconstruction osseuse anarchique. Le pied est déformé et a un aspect cubique (effondrement de la voûte plantaire qui peut aller jusqu'à devenir convexe, raccourcissement du pied). Les plaies surviennent alors plus facilement (Malgrange, 2008).



Figure 48 : Pied de Charcot en phase aigu (Pied de Charcot aigu, Vinzio et coll., 2008)

(ii) les plaies ischémiques pures uniquement causées par l'artériopathie.

L'artériopathie est non seulement causée par la macroangiopathie (calcification de la média des artères responsable d'un vieillissement accéléré des vaisseaux et athérosclérose) mais également par la microangiopathie (altération de la paroi des capillaires et modification du contenu vasculaire). L'ischémie qui résulte de ces deux phénomènes est responsable d'un retard de cicatrisation.

Le pied ischémique est froid, les orteils sont décharnés, la peau est pâle, les ongles sont épaissis et dystrophiques. Le pouls périphérique est absent ou mal perçu. Le patient présente une claudication intermittente (douleur à la marche). La sensibilité et les réflexes ostéotendineux sont normaux.

Les lésions sont douloureuses et sont souvent situées au niveau du talon, des orteils ou de l'une des 2 malléoles. L'ulcère est généralement à fond sale, violacé et entouré d'un halo érythémateux. L'évolution est la nécrose, et la gangrène sèche, dure et noirâtre.

(iii) les plaies mixtes ou neuro-ischémiques qui sont les plus fréquentes.

Quelque soit l'atteinte (neuropathique et/ou vasculaire), la formation d'une plaie nécessite la présence d'un troisième facteur pour se constituer : le facteur traumatique, et la présence d'un quatrième facteur vient s'ajouter pour l'aggraver : l'infection.

Le facteur traumatique : Il s'agit de chaussures mal adaptées (trop serrées, cambrure inadaptée, points de friction interne tel que les coutures...), d'une mauvaise hygiène (pieds insuffisamment lavés, maintenus dans l'humidité, port de chaussettes en nylon au lieu de chaussettes en laine ou en coton, ongles pas entretenus...), brûlure avec l'eau du bain, cailloux dans la chaussure non ressentis, marche pieds nus...

L'infection : Chez les diabétiques, on retrouve une diminution du pouvoir bactéricide et phagocytaire des leucocytes et une altération de l'immunité cellulaire. Ces phénomènes les rendent plus sensibles aux infections. De plus, le diabétique atteint d'une neuropathie aura une perte de sensibilité laissant ainsi le temps à l'infection de se développer. Enfin, le trouble circulatoire local joue également en défaveur du patient car il ralentit l'arrivée, au niveau local, des défenses immunitaires du patient mais également des antibiotiques ralentissant ainsi la cicatrisation.

Le diagnostic nécessite l'examen de la plaie après excision des peaux mortes et élimination des corps étrangers (il est important de vérifier que le vaccin antitétanique est à jour).

Le traitement curatif devra être entrepris en urgence pour une plaie ischémique ou infectée. Une revascularisation par angioplastie et/ou pontage sera nécessaire pour les plaies ischémiques. Une héparinothérapie à dose curative pourra également être mise en place. En cas d'infection, une antibiothérapie sera prescrite et une amputation en urgence en cas de gangrène pourra être décidée.

Le traitement de la plaie consiste tout d'abord en une mise en décharge avec suppression totale de l'appui jusqu'à cicatrisation complète. Au niveau des soins de podologie, il faudra avoir recours à l'ablation de l'hyperkératose et des tissus pathologiques, à la désinfection par un antiseptique et à l'utilisation de pansement maintenant un environnement humide pour faciliter la cicatrisation.

*Concrètement, le pharmacien peut jouer un rôle capital de dépistage et de prévention au comptoir en rappelant les règles fondamentales à suivre pour éviter toute plaie au niveau du pied :*

*Examen quotidien des pieds et des chaussures (sans oublier de passer la main dedans pour vérifier l'absence de cailloux)*

*Hygiène des pieds avec lavage et séchage méticuleux des pieds une fois par jour*

*Limer les ongles plutôt que de les couper et ne pas les limer trop court*

*Ne pas marcher pieds nus*

*Ne pas faire de bains prolongés*

*Ne pas utiliser de bouillote ou de couverture chauffante*

*Acheter les chaussures le soir lorsque les pieds sont gonflés (ainsi les chaussures ne seront pas trop petites)*

*Préférer des chaussures orthopédiques larges, souples et sans couture intérieure avec des semelles orthopédiques en cas de déformation ou d'AOMI*

*Préférer les chaussettes en coton ou laine plutôt qu'en nylon*

*Aller régulièrement chez le pédicure/podologue*

*ET SURTOUT, en cas de plaie, consulter en urgence son médecin.*

*(Goldcher, 2012).*

## **2.4 Les autres complications du diabétique**

### **2.4.1 Complications infectieuses**

Le diabétique est exposé à des complications infectieuses : il présente d'avantage d'infections, elles sont plus longues à traiter et déséquilibrent le diabète. Ces infections sont retrouvées au niveau cutanéomuqueux (érysipèle, anthrax, furoncle, mycose...), dentaire (abcès...), urinaire (cystite...), génitale (mycose...) ou pulmonaire. Les sujets diabétiques étant plus sensibles, des vaccinations antigrippale annuelle et anti-pneumococcique tous les 5 ans sont recommandées.

### **2.4.2 Complications bucco-dentaires**

Le diabétique de type 2 est également davantage exposé aux maladies parodontales (gingivite, parodontite). En effet, les plaques dentaires sont plus souvent présentes et l'hyperglycémie est responsable d'une modification de la flore buccale. Une hygiène buccodentaire quotidienne et soigneuse est recommandée ainsi que des visites régulières chez le dentiste.



### 2.4.3 Complications cutanées

Le diabète entraîne un nombre important de complications cutanées :

Le scléroedème :

Le derme est épaissi par des dépôts d'acide hyaluronique au niveau de la nuque et du haut du tronc.

La dermatopathie diabétique :

Les lésions forment des taches brunes claires rondes ou ovales situées sur le devant des jambes en particulier.

La nécrobiose lipoïdique (figure 49):

Elle touche seulement 0, 3% des diabétiques et plus particulièrement les diabétiques de type 1. Les lésions sont dans la majorité des cas situées dans la partie antérieure des jambes. Elles forment des plaques à bord brun rouge. Le centre est atrophique, de couleur jaune et présente des télangiectasies. Ces lésions évoluent vers l'ulcération.



Figure 49 : Nécrobiose lipoïdique (Diabetes mellitus, Ahmed et Barry, 2006) et plaque de nécrobiose lipoïdique ulcérée (Mirkamali et coll., 2010)

Le granulome annulaire disséminé :

Des petites papules jaunâtres ou érythémateuses d'extension centrifuge sont souvent retrouvées au niveau de la main et du pied.

La bullose diabétique (figure 50) :

On a une éruption de bulles remplies d'un liquide épais et muqueux au niveau des mains et des pieds qui évolueront vers la guérison sans séquelle ni cicatrice.



Figure 50 : Bullose diabétique (Dermatoses bulleuses, Battistella, 2013)

La xanthochromie :

Pigmentation jaune de la peau au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains. Ce phénomène est observé chez les diabétiques non équilibrés et il est lié à l'absence de transformation du carotène 6.7% within the controls. ne en vitamine A par le foie.

#### 2.4.4 Complications rhumatologiques

Des complications rhumatologiques sont également possibles. Les diabétiques sont 10 fois plus fréquemment atteints de la maladie de Dupuytren (atteinte de l'aponévrose de la main qui au fur et à mesure empêche la personne d'étendre complètement les doigts). Il semblerait que la microangiopathie et la production accrue de collagène chez les diabétiques soient responsables de l'augmentation de la prévalence de cette pathologie. Le diabète augmente également la prévalence du syndrome du canal carpien (engourdissement puis douleur au niveau du poignet voire de l'avant bras et du coude).

### **3. LA PREVENTION DES COMPLICATIONS : LE**

#### **RYTHME DU SUIVI**

Tous les 3 mois, l'examen clinique comportera la mesure de la tension artérielle, du poids et un examen minutieux des pieds. L'hémoglobine glyquée devra également être mesurée.

Au moins une fois par an :

- un bilan biologique devra être fait avec : hémoglobine glyquée, glycémie à jeûn, bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL-cholestérol et triglycérides), microalbuminurie, créatininémie, calcul de la clairance et TSH (pour *Thyroid Stimulating Hormone*) en présence de signes cliniques.
- un bilan neurologique et vasculaire : test au monofilament ; interrogatoire pour évaluer la présence de douleurs, de fourmillements ; recherche des pouls, d'une hypotension orthostatique, de troubles de l'équilibre ; mesure de l'index de pression systolique ; examen des pieds (recherche d'hyperkératose, de cors, de plaies) ; recherche des réflexes ostéo-tendineux.
- une consultation avec un ophtalmologue pour contrôler le champ et l'acuité visuelle et pour examiner la rétine grâce à un fond d'œil à la recherche d'une rétinopathie ou d'autres complications ophtalmologiques.
- une consultation avec un cardiologue pour un ECG de repos et une épreuve d'effort (tous les 3 ans).
- une consultation avec un dentiste.

# CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui fait des ravages dans le monde et également en France. Cette pathologie évolue à bas bruit ce qui la rend sournoise car les patients n'ont pas l'impression d'être malade. Pourtant, chaque mois, il passe le seuil de l'officine pour venir chercher leurs médicaments et/ou leurs dispositifs médicaux. C'est là que le pharmacien doit intervenir. Face à un professionnel de santé qui explique les traitements, le fonctionnement de l'appareil pour mesurer la glycémie ou encore conseille une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique. L'Homme redevient le patient, il se responsabilise et pense à sa santé et aux moyens qu'il est prêt à mettre en œuvre pour l'améliorer : le patient devient acteur du traitement et de son suivi.

De plus, le diabète peut être responsable de nombreuses complications potentiellement graves (perte d'autonomie ou de qualité de vie, hospitalisation voir même décès). Une prise en charge de qualité (diagnostic précoce, éducation thérapeutique du patient, suivi régulier du diabète et du traitement...) par un équipe pluridisciplinaire de professionnel de santé est nécessaire pour diminuer l'évolution et l'aggravation du diabète. A ce titre, le pharmacien d'officine constitue un maillon essentiel d'autant plus que la profession est actuellement en train de prendre un nouveau tournant. En effet, la création d'entretien pharmaceutique va mettre notre rôle d'éducateur à la santé en avant. Nos conseils seront alors individualisés et donnés dans de meilleures conditions (plus tranquillement et à l'écart du bruit et de l'agitation qui règnent au comptoir). De plus, l'obligation de formation continue prévue dans le cadre de la loi HPST apportera une réactualisation de nos connaissances toujours dans le but d'assurer la qualité de la prise en charge ambulatoire non seulement des patients diabétiques de type 2 mais également de tous ceux atteints de pathologies chroniques.

# BIBLIOGRAPHIE

André C., Gay B. *Les peurs liées à l'injectable : résistances, craintes et réactions problématiques*. Paris : Éd. scientifiques L & C, 2011. ISBN : 9782354471835 2354471831.

Apfelbaum M., Romon M., Dubus M. *Diététique et nutrition*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2009. ISBN : 9782294705663 2294705661.

Archambeaud F. « Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2 ». *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* [En ligne]. mai 2008. Vol. 4, n°14, p. 13-17. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1769-7344\(08\)70060-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1769-7344(08)70060-X) >

Avignon A., Sauvanet J.-P. « Liraglutide pour le traitement du diabète de type 2 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. mai 2010. Vol. 4, n°3, p. 313-325. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70066-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70066-3) >

Barquissau V., Morio B. « Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 25, n°3, p. 114-130. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2011.07.003> >

Battu V. « Les lecteurs de glycémie et consommables ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. 1 septembre 2013a. Vol. 52, n°528, p. 53-56. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.06.019> >

Battu V. « Les insulines ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. novembre 2013b. Vol. 52, n°530, p. 55-59. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.013> >

Battu V. « L'insulinothérapie ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. janvier 2014. Vol. 53, n°532, p. 57-60. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.10.036> >

Bauduceau B., Doucet J. « Auto surveillance glycémique chez la personne âgée diabétique ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 4, p. S32-S35. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70143-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70143-7) >

Becquemin M.-H., Chaumuzeau J.-P. « Inhaled insulin : A model for pulmonary systemic absorption? » *Revue des Maladies Respiratoires* [En ligne]. octobre 2010. Vol. 27, n°8, p. e54-e65. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2010.04.004> >

Beltrand J., Lévy-Marchal C. « Origines fœtales du diabète de type 2 ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. juin 2008. Vol. 15, n°5, p. 537-539. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(08\)71825-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(08)71825-6) >

Bihan H. « Alimentation et incidence du diabète de type 2 ». *La Lettre du Cardiologue*. Avril 2011. n°444, p. 17-24.

Bonnefond A., Froguel P. « Génétique du diabète de type 2 et de l'obésité : où en sommes-nous ? Que pouvons-nous en attendre ? » *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 5, n°5, p. 477-488. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70296-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70296-6) >

Bosquet F., Heurtier A., Tournant F. « Effets endocriniens et métaboliques iatrogènes des médicaments ». *EMC - Traité de médecine AKOS* [En ligne]. janvier 2008. Vol. 3, n°3, p. 1-11. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939\(08\)49762-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939(08)49762-4) >

Boulogne A., Vantyghem M.-C. « Physiopathologie de l'insulinorésistance ». *La Presse Médicale* [En ligne]. juin 2004. Vol. 33, n°10, p. 666-672. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(04\)98712-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98712-X) >

Brue T., Castinetti F., Gaborit B. *Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. Paris : Ellipses, 2008. ISBN : 9782729838836 272983883X.

Buffet C., Vatiez C. *Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010. ISBN : 9782294701795 2294701798.

Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. Paris; Bruxelles : De Boeck Université, 1998. ISBN : 2804129934 9782804129934.

Caiazzo R., Arnalsteen L., Pattou F. « Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 2, n°5, p. 468-472. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)74887-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(08)74887-9) >

Collège des enseignants de nutrition (France). *Nutrition*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2011. ISBN : 9782294706936 2294706935.

Constans T. « Diabetic hyperosmolarity : a consequence of loss of autonomy ». *Diabetes & Metabolism* [En ligne]. décembre 2005. Vol. 31, Supplement 1, n°0, p. 5S62-5S66. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(05\)73653-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(05)73653-3) >

Crevisy E., Baillot-Rudoni S., Penfornis A., Buffier P., Beacco M., Bouillet B., Petit J.-M., Vergès B. « Quelle place pour le traitement par pompe à insuline externe dans le diabète de type 2 ? » *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 6, n°5, p. 429-433. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(12\)70449-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(12)70449-2) >

Cussac-Pillegand C. « Revue des études de prévention du diabète de type 2 : existe-t-il une mémoire des mesures de prévention? » *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. janvier 2011. Vol. XV, n°1-2, p. 24-29.

Druet C., Bourdel-Marchasson I., Weill A., Eschwege E., Penfornis A., Fosse S., Fournier C., Chantry M., Attali C., Lecomte P., Simon D., Poutignat N., Gautier A., Risse M., Fagot-Campagna A. « Le diabète de type 2 en France : épidémiologie, évolution de la qualité de la prise en charge, poids social et économique. Entred 2007 ». *La Presse Médicale* [En ligne]. mai 2013. Vol. 42, n°5, p. 830-838. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.312> >

Duclos M., Sanz C., Gautier J.-F. « Activité physique et prévention du diabète de type 2 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. mars 2010. Vol. 4, n°2, p. 147-151. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70030-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70030-4) >

Durain D., Martineau C. « Éducation et prise en charge de l'hypoglycémie dans le diabète de type 1 : les aspects pratiques ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 5, n°6, p. 643-646. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70333-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70333-9) >

El Bou Ould I., Ould Zein A., Ould Zein V., Ould Ishagh E., Lemine O., Elwafi Ould Baba S., Mint Amar M., Douhman O., Ould Abdehamid I., Mint Lebatt M. « P301 - Coma hyperosmolaire inaugural d'un diabète de type 2 : A propos d'un cas ». *Diabetes & Metabolism* [En ligne]. mars 2011. Vol. 37, n°1, Supplement 1, p. A105. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70927-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70927-2) >

Fagot-Campagna anne, Romon I., Fosse S., Roudier candice, INVS. *Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France : synthèse épidémiologique*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2010. ISBN : 9782110992345 2110992344 9782110994523 2110994525.

Faure S., Meliani-Pohu M., Marzellier A., Caillemet H., Lerivérend H. « L'autosurveillance glycémique ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. janvier 2013. Vol. 52, n°522, p. 20-26. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2012.11.004> >

Faure S. « Glinides ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 50, n°509, p. 55-57. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(11\)71055-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(11)71055-2) >

Faure S. « Insulines ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 51, n°512, p. 49-54. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(12\)71130-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(12)71130-8) >

Fautrel B. « Complications musculosquelettiques du diabète ». *Revue du Rhumatisme Monographies* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 78, n°4, p. 239-245. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.monrhu.2011.07.001> >

Fischer P., Ghanassia E., Bringer J. *Endocrinologie, nutrition*. Paris : Vernazobres-Grego, 2009. ISBN : 9782841369645 2841369641.

De Flines J., Scheen A.-J., De Roover A., Paquot N. « De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique : vers un nouveau paradigme dans le traitement du diabète de type 2 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. juin 2011. Vol. 5, n°3, p. 279-286. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70240-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70240-1) >

Gaborit B., Andreelli F. « Conseils diététiques après chirurgie bariatrique ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 2, n°5, p. 480-483. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)74889-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(08)74889-2) >

Gagliardi L., Le Jeune C. « Corticothérapie et diabète ». *La Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 393-399. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.008> >

Gillery P. « Le dosage de l'hémoglobine A1c en 2013 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. juin 2013. Vol. 7, n°3, p. 256-261. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(13\)70564-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(13)70564-9) >

Girard J. « Avant-propos : Le glucagon ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. avril 2011. Vol. 5, n°2, p. 117-118. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70204-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70204-8) >

Glasser L., Alt-Tebacher M., Schlienger J.-L. « Hypoglycémies iatrogènes ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 5, n°4, p. 377-381. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70269-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70269-3) >

Goldcher A. « Pied endocrino-métabolique ». In : *Podologie* [En ligne]. [s.l.] : Elsevier, 2012. p. 183-195. Disponible sur : < <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294714818000110> > ISBN : 9782294714818.

Gourdy P. « Le tabac, un facteur de risque... de diabète ». *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. mars 2009. Vol. XIII, n°2, p. 65-69.

Grimaldi A., Collectif. *Traité de diabétologie*. 2e édition.[s.l.] : Flammarion Médecine-Sciences, 2009. 1044 p.ISBN : 2257000285.

Grimaldi A. « L'autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 : faut-il revoir les recommandations ? » *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 4, p. S26-S31. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70142-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70142-5) >

Guénard H. *Physiologie humaine*. [s.l.] : Editions Pradel, 2009. 606 p.ISBN : 2913996760.



Guillausseau P.-J., Meas T., Virally M., Laloi-Michelin M., Médeau V., Kevorkian J.-P. « Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus ». *Diabetes & Metabolism* [En ligne]. février 2008. Vol. 34, Supplement 2, n°0, p. S43-S48. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(08\)73394-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(08)73394-9) >

Halbron M. « la place des nouveaux médicaments hypoglycémisants, gliptines et analogues du GLP1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ». *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*. mars 2010. Vol. XIV, n°3,.

Halimi S. « Autosurveillance glycémique : Un outil formidable mais mal utilisé ? Par le patient ou par les prescripteurs ? » *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 4, p. S5-S6. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70138-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70138-3) >

Haroche A. « Lancement d'un programme de dépistage du diabète en officine... rémunéré par une ARS ». décembre 2011. Disponible sur : <[www.jim.fr/e-docs/00/01/F6/91/document\\_actu\\_pro.phtml](http://www.jim.fr/e-docs/00/01/F6/91/document_actu_pro.phtml) >

Hartemann A., Attal N., Bouhassira D., Dumont I., Gin H., Jeanne S., Saïd G., Richard J.-L. « Prise en charge de la poly neuropathie diabétique douloureuse ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. avril 2011. Vol. 5, n°2, p. 208-222. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70227-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70227-9) >

Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A. L., Tsapas A., Wender R., Matthews D. R. « Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) ». *Diabetologia* [En ligne]. avril 2012. Vol. 55, n°6, p. 1577-1596. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0> >

Lagrange F. « Analogues du GLP-1 et éducation du patient diabétique de type 2 ». *Le Pharmacien Hospitalier* [En ligne]. mars 2011. Vol. 46, n°1, p. 56-65. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.phhp.2011.01.004> >

Lesven S. *Diabétologie, endocrinologie, nutrition*. Paris : Ellipses, 2013. ISBN : 9782729875725 2729875727.

Lokrou A., Taki N. R., Abodo J. « Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire de diagnostic précoce : présentation et pronostic d'une série observée en Côte-d'Ivoire ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. février 2010. Vol. 4, n°1, p. 83-87. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70019-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70019-5) >

Malgrange D. « Physiopathologie du pied diabétique ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. septembre 2008. Vol. 29, p. S231-S237. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(08\)73950-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(08)73950-X) >

Martin A., Courcy Potier de G. « Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins ». *EMC Endocrinologie-Nutrition*. 2012. Vol. 10-308-A-10, p. 1-26.

Massin P. « Rétinopathie diabétique : quoi de neuf? » *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. mars 2010. Vol. XIV, n°3, p. 76-80.

Médart J. *Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative*. Bruxelles : De Boeck, 2009. ISBN : 9782804102302 2804102300.

Mériot C. « L'autocontrôle glycémique en pratique ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. Octobre 2008a. Vol. 47, n°478, p.16-26. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70107-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70107-1) >

Mériot C. « L'insuline et ses différents modes d'injection ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. Octobre 2008b. Vol. 47, n°478, p.12-15. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70106-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70106-X) >

Monnier L. *Diabétologie*. [s.l.] : Elsevier Masson, 2010. 432 p.ISBN : 2294708687.

Montini F., Rondeau É., Peltier J., Mesnard L., Jouzel C., Ridet C. « Acidose lactique à la metformine ». *La Presse Médicale* [En ligne]. 2012. n°0,. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.030> >

Morin Y. *Larousse médical*. Paris : Larousse, 2006. 1 vol. (XXXII-1219 p.-[14] f. de pl. en coul.)29 cm p.ISBN : 2-03-560425-7.

Naudin C. « Hémoglobine glyquée « HbA<sub>1c</sub> » (Synonyme Glycohémoglobine) ». *Revue Francophone des Laboratoires* [En ligne]. novembre 2009. Vol. 2009, n°416, p. 29-30. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(09\)70247-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(09)70247-3) >

Orban J.-C., Ghaddab A., Chatti O., Ichai C. « Acidose lactique et metformine ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* [En ligne]. octobre 2006. Vol. 25, n°10, p. 1046-1052. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2006.05.009> >

Orban J.-C., Ichai C. « Complications métaboliques aiguës du diabète ». *Réanimation* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 17, n°8, p.761-767. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.09.006> >

Perlemuter L., Collin de L'Hortet G., Sélam J.-L. *Diabète et maladies métaboliques*. Paris : Masson, 2003. 408 p.ISBN : 2294010477 9782294010477.

Pinget M. « Évaluation de l'exactitude de 27 systèmes de mesure de la glycémie capillaire selon la norme DIN EN ISO 15197 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 4, p. S41-S45. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70145-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70145-0) >

Poitras F. « Les enjeux de l'éducation thérapeutique du patient diabétique ». *Actualités Pharmaceutiques*. trim 2011. Vol. 50, n°508, p. 3-20.

Poutignat N., Hirtzlin I. *PRINCIPES DE DEPISTAGE DU DIABETE DE TYPE 2* [En ligne]. [s.l.] : ANAES, 2003. (ANAES / Service évaluation des technologies et service évaluation économique). Disponible sur : <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete\\_rap\\_2003.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_rap_2003.pdf)>

Rantucci M. J. *Le dialogue pharmacien-patient*. Rueil-Malmaison : Éditions Pro-Officina, 2008. ISBN : 9782909179605 2909179605.

Ricci P., Blotière P., Weill A., Simon D., Tuppin P., Ricordeau P., Allemand H. « Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France? » *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 9 novembre 2010. n°42-43, p. 425-440.

Riveline J.-P., Halimi S. « Les dispositifs de prélèvements capillaires pour l'auto-surveillance glycémique ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 4, p. S46-S48. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70146-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70146-2) >

Riveline J.-P. « Génétique du diabète de type 2. Découverte d'un polymorphisme associé à une insulino-résistance ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. mars 2011. Vol. 5, n°1, Supplément 1, p. H69. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70047-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70047-5) >

Rouchaud A., Da Silva O., Ferley JP. « La santé observée en Limousin. Le diabète en Limousin ». Observatoire Régional de la Santé du Limousin. mars 2012. p. 1-4.

Roussel R. « Histoire naturelle de la néphropathie diabétique ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. mars 2011. Vol. 5, p. S8-S13. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70053-0) >

Scheen A. J., De Flines J., De Roover A., Paquot N. « Le tractus digestif comme organe endocrine : une nouvelle vision de la chirurgie bariatrique ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. avril 2011. Vol. 5, n°2, p. 155-161. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70209-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70209-7) >

Schlienger J.-L. *Nutrition clinique pratique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011. ISBN : 9782294709319 2294709314.

Schlienger J.-L. « Complications du diabète de type 2 ». *La Presse Médicale* [En ligne]. mai 2013. Vol. 42, n°5, p. 839-848. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.313> >

Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T., Guillausseau P.-J. « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie) ». *La Presse*

*Médicale* [En ligne]. février 2007. Vol. 36, n°2, p. 269-278. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2006.10.017> >

Vaxillaire M., Froguel P. « Facteurs génétiques et gènes candidats dans la physiopathologie du diabète de type 2 ». *Métabolismes, Hormones, Diabètes & Nutrition*. novembre 2003. Vol. VII, n°6, p. 252-262.

Viot-Blanc V. « Le manque de sommeil favorise-t-il l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires ? » *Médecine du Sommeil* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 7, n°1, p. 15-22. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2010.01.006> >

Virally M., Blicklé J.-F., Girard J., Halimi S., Simon D., Guillausseau P.-J. « Type 2 diabetes mellitus : epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives ». *Diabetes & Metabolism* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 33, n°4, p. 231-244. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2007.07.001> >

Wolever T. M. S. « Index glycémique, index insulinémique et régulation du poids corporel ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 43, Supplement 1, n°0, p. 2S29-2S34. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0007-9960\(08\)71553-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0007-9960(08)71553-0) >

Young J., Collège des Enseignants d'Endocrinologie D. et M. M. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. Paris : Elsevier Masson, 2007. ISBN : 9782294084973 2294084977.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 4

SOMMAIRE 6

INTRODUCTION 8

PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS ET GENERALITES SUR LE DIABETE 9

1. EPIDEMIOLOGIE 9

1.1 En France 9

1.2 Dans le monde 12

2. DEFINITIONS 13

2.1 Le diabète 13

2.2 Les différents types de diabètes 13

3. PHYSIOPATHOLOGIE 16

3.1 Régulation hormonale de la glycémie 16

3.2 Le pancréas 17

3.3 Physiopathologie du diabète de type 2 30

4. FACTEURS DE PREDISPOSITIONS 34

4.1 Les facteurs génétiques 34

4.2 Les facteurs environnementaux 35

5. HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 2 : CLINIQUE ET BIOLOGIE 39

5.1 Les différentes périodes dans le diabète de type 2 39

5.2 Circonstances de découverte 41

5.3 Diagnostic et bilan initial 41

DEUXIEME PARTIE : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE  
DEPISTAGE ET LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 43

1. DEPISTAGE A L'OFFICINE 43

2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 45

2.1	Les mesures hygiéno-diététiques	45
2.2	Les médicaments par voie orale ou injectable (autre que l'insuline)	58
2.3	L'insuline	72
2.4	Stratégie thérapeutique et recommandations	87
3.	SUIVI DU TRAITEMENT	92
3.1	L'auto-surveillance glycémique	92
3.2	Bandelettes urinaires	104
3.3	Suivi de la glycémie au laboratoire d'analyse médicale	106
TROISIEME PARTIE : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LES		
COMPLICATIONS DU DIABETE		
		108
1.	LES COMPLICATIONS AIGUES	108
1.1	Hypoglycémie	108
1.2	Coma par acidose lactique	110
1.3	L'acidocétose diabétique	112
1.4	Coma hyperosmolaire	114
2.	LES COMPLICATIONS CHRONIQUES	117
2.1	Microangiopathie	117
2.2	Macroangiopathie	127
2.3	Le pied diabétique	132
2.4	Les autres complications du diabétique	136
3.	LA PREVENTION DES COMPLICATIONS : LE RYTHME DU SUIVI	139
CONCLUSION		
		140
BIBLIOGRAPHIE		
		141
TABLE DES MATIERES		
		149
TABLE DES FIGURES		
		151
TABLE DES TABLEAUX		
		155

# TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la prévalence du diabète traité entre 2000 et 2009 (Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Ricci et coll., 2010)...	9
Figure 2 : Répartition des différents types de diabète en 2010 sur un échantillon de 10 000 adultes (Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France : synthèse épidémiologique, Fagot-Campagna et coll., 2010).....	10
Figure 3 : Prévalence du diabète traité selon l'âge et le sexe en 2009 (Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France : synthèse épidémiologique, Fagot-Campagna et coll., 2010).....	10
Figure 4 : Répartition cartographiée de la prévalence du diabète traité en 2009 (Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Ricci et coll., 2010)...	11
Figure 5 : Taux de prévalence du diabète traité en France, en limousin et dans ses départements en 2009 (Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Ricci et coll., 2010) .....	11
Figure 6 : Effectifs et taux de décès par diabète en France et en Limousin selon le sexe (moyenne 2000-2009) (La santé observée en Limousin, le diabète en Limousin, Rouchaud et coll., 2012).....	12
Figure 7 : Schéma représentant l'anatomie du pancréas adulte humain et histologie des tissus exocrine et endocrine (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009) .....	17
Figure 8 : Ilots de Langerhans du pancréas. Coupe semi fine, coloration : bleu de méthylène-azur, gross X400 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009).....	19
Figure 9 : Ilot de Langerhans du pancréas. Microscopie électronique, gross X3100 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009).....	19
Figure 10 : Ilot de Langerhans du pancréas. Double marquage en immunohistochimie, gross X400 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009).....	20

Figure 11 : Ilot de Langerhans du pancréas. Marquage en immunohistochimie, gross X400 (Atlas de poche d'histologie, Kühnel, 2009) .....	20
Figure 12 : Représentation schématisée de la structure d'un ilot de Langerhans ainsi que de son innervation et de sa vascularisation (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009)	21
Figure 13 : Structure primaire de l'insuline humaine et porcine (Production et sécrétion de l'insuline par la cellule $\beta$ pancréatique, Magnan et Ktorza, 2005) .....	21
Figure 14 : Biosynthèse de l'insuline et du peptide C (Physiologie humaine, Guénard, 2009) .....	22
Figure 15 : Mécanismes cellulaires de la sécrétion d'insuline (Physiologie humaine, Guénard, 2009) .....	24
Figure 16 : Caractéristiques de la réponse insulino-sécrétrice à un stimulus constant d'insuline (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009) .....	24
Figure 17 : Profil sécrétoire de l'insuline au cours du nyctémère (Physiologie humaine, Guénard, 2009) .....	25
Figure 18 : Structure du récepteur de l'insuline (Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires, Assié et coll., 2004) .....	25
Figure 19 : Représentation schématique des mécanismes d'action de l'insuline (Physiologie humaine, Guénard, 2009) .....	26
Figure 20 : Structure primaire du glucagon (Traité de diabétologie, Grimaldi, 2009)	27
Figure 21 : Biosynthèse du glucagon (Physiologie humaine, Guénard, 2009) .....	27
Figure 22 : Mécanisme d'action cellulaire du glucagon dans la cellule hépatique (R= récepteur du glucagon) (Physiologie humaine, Guénard, 2009) .....	28
Figure 23 : Phase précoce de l'insulino-sécrétion après administration intraveineuse de glucose chez les patients intolérants au glucose et les diabétiques de type 2 (Diabétologie, Monnier, 2010) .....	32
Figure 24 : Histoire naturelle du diabète de type 2 (Diabétologie, Monnier, 2010) ....	39



Figure 25 : Index glycémique de certains aliments (Diététique et nutrition, Apfelbaum et coll., 2009) .....	49
Figure 26 : Pyramide alimentaire (Nutrition clinique pratique, Schleienger, 2011)... 51	
Figure 27 : Représentation schématique des quatre interventions les plus couramment réalisées en chirurgie bariatrique : A : Anneau gastrique ; B : Gastrectomie en manchon ; C : By-pass gastrique ; D : Dérivation biliopancréatique. (Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère, Caiazzo et coll., 2008) .....	56
Figure 28 : Schéma du stylo Byetta® et de l'aiguille (Résumé des caractéristiques des produits et notice – European Medicines Agency 25/06/2009) .....	67
Figure 29 : Schéma du stylo Victoza® et de l'aiguille (Résumé des caractéristiques des produits et notice – European Medicines Agency 08/07/2009) .....	69
Figure 30 : Schéma d'un stylo à insuline (L'insuline et ses différents modes d'injection, Meriot, 2008).....	76
Figure 31 : (a) Aiguille BD microfine® (www.bd.com) (b) Code couleur des Unifine Pentips® (www.owenmumford.com) .....	80
Figure 32 : Insulinothérapie à 1 injection : par insuline NPH (a) par insuline glargine (b) (Insulines, Faure, 2012) .....	81
Figure 33 : Insulinothérapie à 2 injections (Insulines, Faure, 2012) .....	81
Figure 34 : Insulinothérapie à 3 injections (Insulines, Faure, 2012) .....	81
Figure 35 : Insulinothérapie à 4 injections (Insulines, Faure, 2012) .....	82
Figure 36 : Recommandations générales des médicaments anti-hyperglycémiant du diabète de type 2 (Recommandation de bonne pratique-stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, HAS, 2013).....	90
Figure 37 : Stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2 (Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : une stratégie centrée sur le patient, Inzucchi et coll., 2012).....	91
Figure 38 : Accucheck Fastclic et son barillet (a) ; Accucheck Softclic (b) et ses lancettes (c) (www.accu-check.fr).....	100

Figure 39 : One Touch Comfort (a) ( <a href="http://www.lifescan.fr">www.lifescan.fr</a> ) FreeStyle Autopiqueur (b) ( <a href="http://www.vivreavecundiabete.com">www.vivreavecundiabete.com</a> ).....	100
Figure 40 : Exemple de carnet de suivi de la glycémie téléchargeable sur le site de l'association des jeunes diabétiques <a href="http://www.afd.asso.fr">www.afd.asso.fr</a> .....	101
Figure 41 : Boîte à aiguilles ( <a href="http://www.dastri.fr">www.dastri.fr</a> ).....	102
Figure 42 : Flacon de bandelettes Ketodiabur® test 5000(a)( <a href="http://www.accu-chek.fr">www.accu-chek.fr</a> ) et Ketodiasitix® (b)( <a href="http://www.vivreavecundiabete.com">www.vivreavecundiabete.com</a> ).....	105
Figure 43 : Cycle de Krebs et production des lactates (PDH : Pyruvate déshydrogénase ; LDH : Lactate déshydrogénase) (Acidose lactique à la metformine, Montini et coll., 2012) .....	111
Figure 44 : Physiopathologie de l'acidocétose diabétique .....	113
Figure 45 : Physiopathologie du coma hyperosmolaire.....	115
Figure 46 : Etape de formation d'un mal perforant plantaire (Endocrinologie, diabétologie, nutrition, Brue et coll., 2008).....	133
Figure 47 : Mal perforant plantaire (Traitement chirurgical conservateur du mal perforant plantaire en regard des têtes de métatarsiens chez le diabétique. Étude rétrospective cas-témoins, Vanlerberghe et coll., 2013).....	133
Figure 48 : Pied de Charcot en phase aigu (Pied de Charcot aigu, Vinzio et coll., 2008)	134
Figure 49 : Nécrobiose lipoïdique (Diabetes mellitus, Ahmed et Barry, 2006) et plaque de nécrobiose lipoïdique ulcérée (Mirkamali et coll., 2010) .....	137
Figure 50 : Bullose diabétique (Dermatoses bulleuses, Battistella, 2013) .....	138

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence du diabète traitée par tranche d'âge (Principe de dépistage du diabète de type 2, Poutignat et Hirtzlin, 2003) .....	35
Tableau 2 : Définition du syndrome métabolique (Quel bilan et quel suivi métabolique doit-on faire dans le SAHOS? Pour quel patient?, Frija-Orvoën, 2009). .....	37
Tableau 3: Différents antidiabétiques oraux et injectables autres que l'insuline actuellement disponibles.....	61
Tableau 4: Tableau récapitulatif des antidiabétiques autre que l'insuline.....	71
Tableau 5 : Données pharmacocinétiques selon le type d'insuline et courbes cinétiques (Insuline, Faure, 2012) .....	74
Tableau 6: Caractéristiques des différents stylos jetables (www.sanofi.se, www.novonordisk.fr et monstylolilly.com).....	76
Tableau 7: Caractéristiques des différents stylos réutilisables (www.sanofi.se, www.novonordisk.fr et humalog.com).....	77
Tableau 9 : Caractéristiques des lecteurs de glycémie de chez Abbott diabetes care et Sanofi diabetes (www.freestylediabete.fr et www.sanofi-diabete.fr) .....	97
Tableau 10 : Caractéristiques des lecteurs de glycémie de chez Lifescan et Roche diagnostics (www.lifescan.fr et www.accu-chek.fr).....	98
Tableau 11 : Variation des glycémies selon le pourcentage d'HbA <sub>1c</sub> (ADA, 2012) .....	107



# 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.

## **LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2**

Résumé :

Le diabète, véritable épidémie mondiale, touche actuellement 380 millions de personnes dans le monde et fait 5 millions de victimes tous les ans. C'est une pathologie à l'origine de multiples complications qui peuvent être graves (altération de la qualité de vie, perte d'autonomie) et dont le coût financier est lourd à assumer pour l'assurance maladie. En améliorant la prise en charge de ces patients, on peut retarder l'apparition de la maladie et celle des complications. Pour cela, une équipe pluridisciplinaire est nécessaire et le pharmacien en fait partie. D'autant plus que la loi HPST de 2009 offre aux pharmaciens d'officine la possibilité d'accompagner les malades atteints de pathologies chroniques grâce à la mise en place des entretiens pharmaceutiques mais aussi par l'intermédiaire d'actions de protection sanitaire (prévention, dépistage, diagnostic, suivi des patients, dispensation assortie de conseils nécessaires au bon usage des médicaments et dispositifs médicaux...). Les conseils à donner au comptoir sont nombreux.

Mots clés :

Diabète ; Officine ; Pharmacien ; Conseils ; Education ; Prévention ; Dépistage ; Antidiabétique oraux ; Insuline ; Auto surveillance ; Complications ;