

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

LES NOUVEAUTES ISSUES DU MONDE DU DIABETE ENTRE 2008 ET 2010

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 10 octobre 2011

par

Marc-Antoine PUJOS

né le 4 Février 1985, à Périgueux (Dordogne)

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur Beneytout.....Président de thèse
Madame le Docteur F. Marre-Fournier Directeur de thèse et Juge
Monsieur le Docteur E. Monnerie.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

LES NOUVEAUTES ISSUES DU MONDE DU DIABETE ENTRE 2008 ET 2010

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 10 octobre 2011

par

Marc-Antoine PUJOS

né le 4 Février 1985, à Périgueux (Dordogne)

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur Beneytout.....Président de thèse
Madame le Docteur F. Marre-Fournier Directeur de thèse et Juge
Monsieur le Docteur E. Monnerie.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine FAGNERE, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge BATTU, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis, Biochimie et Biologie moléculaire

BOTINEAU Michel, Botanique et Cryptogamie

BROSSARD Claude, Pharmacotechnie

BUXERAUD Jacques, Chimie organique et Thérapeutique

CARDOT Philippe, Chimie analytique et Bromatologie

CHULIA Albert, Pharmacognosie

CHULIA Dominique, Pharmacotechnie

DELAGE Christiane, Chimie générale et minérale

DESMOULIERE Alexis, Physiologie

DREYFUSS Gilles, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

DUROUX Jean-Luc, Biophysique Biomathématiques et Informatique

OUDART Nicole, Pharmacologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard, Toxicologie

MOESCH Christian, Hygiène Hydrologie et Environnement

ROGEZ Sylvie, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

MAITRE DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe, Chimie analytique et Bromatologie

BATTU Serge, Chimie analytique et Bromatologie

BEAUBRUN-GIRY Karine, Pharmacotechnie

BILLET Fabrice, Physiologie

CALLISTE Claude, Biophysique Biomathématiques et Informatique

CLEDAT Dominique, Chimie analytique et Bromatologie

COMBY Francis, Chimie organique et Thérapeutique

COURTIOUX Bertrand, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

DELEBASSE Sylvie, Microbiologie Parasitologie

DEMIOT Claire, Pharmacologie

FAGNERE Catherine, Chimie organique et Thérapeutique

FROISSARD Didier, Botanique et Cryptogamie

JAMBUT Anne-Catherine, Chimie organique et Thérapeutique

LABROUSSE Pascal, Botanique et Cryptogamie

LEGER David, Biochimie et Biologie moléculaire

LIAGRE Bertrand, Biochimie et Biologie moléculaire

LOTFI Hayat, Toxicologie

MARION-THORE Françoise, Chimie organique et Thérapeutique

MARRE-FOURNIER Françoise, Biochimie et Biologie moléculaire

MILLOT Marion, Pharmacognosie

MOREAU Jeanne, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

POUGET Christelle, Chimie organique et Thérapeutique

ROUSSEAU Annick, Biophysique Biomathématiques et Informatique

SIMON Alain, Chimie générale et minérale

TROUILLAS Patrick, Biophysique Biomathématiques et Informatique

VIANA Marylène, Pharmacotechnie

VIGNOLES Philippe, Biophysique Biomathématiques et Informatique

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise, Chimie analytique et Bromatologie

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel, Anglais

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse,

Madame Marre-Fournier, Maître de conférence de Biochimie et Biologie moléculaire,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la direction de ma thèse.

Vous m'avez accordé une confiante liberté de travail et j'en suis flatté.

Soyez assurée de ma parfaite considération.

A Monsieur Beynetout,

Professeur en Biochimie et Biologie Moléculaire,

Vous avez guidé mes premiers pas au sein de cette faculté et c'est, de nouveau avec vous, que j'effectue la fin de mon chemin en tant qu'étudiant.

Au nom de tous, merci pour avoir participé à notre formation.

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse, je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Monnerie,
Pharmacien d'officine et maître de stage,

Merci à vous de m'avoir donné des conseils éclairés sur la pratique du métier de pharmacien, pour vos qualités humaines et votre gentillesse communicative.

Je vous suis reconnaissant des libertés que vous m'avez accordé dans l'exercice de mes fonctions dans votre officine.

A vos côtés, j'ai pu travailler dans un cadre agréable tant du point de vue matériel que sur le plan humain.

A ma famille, mes amis et collègues et peut-être futurs collaborateurs, pour leur aide, leur soutien et les nombreux moments partagés ensemble.

A nos débats toujours animés et à nos moments de partage.

A toutes ces années passées ensemble.

Sommaire

1.	Les principaux types de diabète	18
1.1.	Le diabète de type 2 (DT2).....	20
1.2.	Comparaison entre le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).....	23
1.3.	Une avancée dans la recherche de l'origine du diabète de type 1	24
1.4.	Le diabète gestationnel	24
1.4.1.	Mises au point	24
1.4.2.	Rôle du GLP-1	29
1.4.3.	La part de l'IMC.....	29
1.4.4.	Conséquence pour l'enfant d'un taux d'hémoglobine glyquée trop élevé.....	30
1.4.5.	Une alternative à l'insulinothérapie	31
2.	HbA _{1c} , une importance accrue	33
3.	Epidémiologie	35
3.1.	Les patients et leur traitement.....	37
3.1.1.	L'observance du traitement.....	37
3.1.2.	L'insulinothérapie : un traitement mal supporté	37
3.1.3.	Le diabète selon l'ethnie	38
3.2.	Les dernières grandes études	39
3.2.1.	Prévalence de la pancréatite aigue au sein de la population diabétique.....	39
3.2.2.	Progression de la néphropathie dans le diabète de type 2	40
3.2.3.	Surveillance renforcée dès l'enfance.....	40
4.	Mesures hygiéno-diététiques.....	41
4.1.	Règles diététiques	41
4.2.	Conseils pharmaceutiques associés	43
4.3.	Mise en place possible d'un programme diététique	49
4.4.	Quelques récentes études.....	50
4.4.1.	Prise de poids sous insuline.....	50
4.4.2.	Les édulcorants et la grossesse.....	51
4.4.3.	L'intérêt du sport dans le diabète de type 2.....	53
4.4.4.	La caféine : intérêt dans le DT1	55
5.	L'éducation thérapeutique du patient (ETP)	56
5.1.	Sophia.....	58

5.2.	DIABEO, logiciel de télémédecine	60
5.3.	Intérêt de la télémédecine dans les secteurs mal desservis.....	62
5.4.	Qualité de l'information au patient.....	63
5.5.	Les programmes d'apprentissage	64
5.6.	Les mesures de la glycémie et de l'insulinorésistance	65
5.6.1.	Injection : règles de base et quelques nouveautés	65
5.6.2.	L'auto-surveillance glycémique (ASG)	66
5.6.3.	Les lecteurs de glycémie	71
6.	Les traitements	75
6.1.	Rappel des principaux traitements « oraux ».....	75
6.1.1.	La metformine	82
6.2.	Des avancées importantes.....	83
6.2.1.	Les glitazones	83
6.2.2.	Les agonistes GLP-1	86
6.2.3.	Inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium 2 (SGLT2).....	98
6.2.4.	Les inhibiteurs de la DPP-4.....	100
6.2.5.	Intérêt relancé pour les agonistes mixtes PPAR.....	100
6.2.6.	Les glimines, une nouvelle classe thérapeutique.....	101
6.2.7.	Un agoniste mixte des récepteurs GLP-1/glucagon	102
6.2.8.	La glucokinase, des espoirs remis en question.....	102
6.2.9.	MBX-2982	103
6.2.10.	L'insulinothérapie.....	104
6.2.11.	Le resvératrol.....	106
6.2.12.	Les progrès de la thérapie cellulaire	106
6.3.	Les traitements d'urgence.....	109
6.4.	Evolution des thérapeutiques.....	113
6.4.1.	Prévention du diabète	113
6.4.2.	L'association insulinosécréteurs + insuline.....	116
6.4.3.	Intérêt d'une pompe à insuline chez des patients traités pour un diabète de type 2.....	117
6.4.4.	Effets controversés de l'aspirine sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les diabétiques	118
6.4.5.	Rôle de la flore intestinale dans le développement des maladies métaboliques	118

6.4.6.	Le rôle méconnu du GIP dans l'hyperglucagonémie postprandiale	119
6.4.7.	La chirurgie bariatrique pourrait constituer un atout intéressant dans le traitement du diabète	120
7.	Les complications.....	121
7.1.	Les complications cardiovasculaires	121
7.1.1.	Impact du diabète	121
7.1.2.	Conséquences du déficit en vitamine D dans le diabète de type 1.....	122
7.1.3.	Vers une origine génétique des complications cardiovasculaires	123
7.1.4.	Effets cardiovasculaires des hypoglycémies	125
7.1.5.	Modèles prédictifs de survenues de complications cardiovasculaires	125
7.1.6.	Les complications microvasculaires des diabétiques de type 2	126
7.1.7.	Le lien entre les produits avancés de la glycation (AGEs) et les complications micro- et macrovasculaires dans le diabète de type 1	127
7.1.8.	Risque de rétinopathies dans le DT2.....	128
7.1.9.	La neuropathie cardiaque	128
7.1.10.	L'étude ADDITION	130
7.1.11.	Conséquences potentiellement néfastes des fluctuations des taux d'HbA _{1c} . 131	
7.2.	Diverses complications.....	133
7.2.1.	Déficit cognitif	133
7.2.2.	Affections musculo-squelettiques du membre supérieur	134
7.2.3.	Surmortalité dans le diabète de type 1	134
7.2.4.	Les cancers	135
7.2.5.	Lien entre apnée du sommeil et neuropathies périphériques dans le DT2.....	136
7.2.6.	Diabète et ostéoporose	137
8.	Conclusion.....	140
9.	Annexes.....	A

Liste des figures et tableaux

Tableau I : Comparaison entre le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2)	23
Tableau II : Valeurs-seuils définissant en début de grossesse un diabète patent méconnu	26
Tableau III : Valeurs-seuils définissant le diabète gestationnel lors d'un test d'hyperglycémie à 75 gr.....	27
Tableau IV : Risque de survenue du diabète, de maladie coronaire, d'AVC et de mortalité toute cause confondue selon les valeurs d'HbA _{1c}	33
Tableau V : Risque de survenue du diabète, de maladie coronaire, d'AVC et de mortalité toute cause confondue selon les valeurs de la glycémie à jeun.....	34
Figure I : Incidence de survenue de diabète dans la population étudiée en fonction de niveau basal de l'hémoglobine glyquée	34
Figure II : Classification d'aliments courants en fonction de leur index glycémique.....	45
Tableau VI : Règles alimentaires à suivre au quotidien	48
Tableau VII : Objectifs de l'éducation thérapeutique du patient	56
Tableau VIII : Les modes d'action des principales classes thérapeutiques d'antidiabétiques.	76
Tableau IX : Les principaux traitements antidiabétiques et leurs particularités	77
Figure III : Le mode d'action des incrétines	80
Tableau X : Comparaison entre les deux classes thérapeutiques s'appuyant sur l'effet incrétine	81
Tableau XI : rapport de risque d'évènements cardiovasculaires pour les patients déclarés diabétiques.....	123

Abréviations utilisées

ADA : American Diabetes Association

AGEs : produits avancés de la glycation

AMPK : AMP-activated protein Kinase

ARA 2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

ASG : Autosurveillance Glycémique

ATP : Adénosine TriPhosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHMP : The Committee for Medicinal Products for Human Use

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DCI : Dénomination internationale commune

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DG : Diabète Gestationnel

DPP-4 : Dipeptidyl-peptidase 4

DT1/DT2 : Diabète de Type 1 / de Type 2

EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique

EASD : European Association for the Study of Diabetes

EI : Effet Indésirable

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPCs : Cellules progénitrices endothéliales

ENTRED : Échantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques

EXE : Exénatide

FDA : Food and Drugs Administration

GAJ : Glycémie À Jeun

GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

GPR : Récepteur couplé à la Protéine G

Gr. : Grammes

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA_{1c} : taux d'hémoglobine glyquée

HDL : High Density Lipoprotein
HOMA : HOmeostasis Model Assessment
HPST : Hôpital-Patient-Santé-Territoire
IC : Intervalle de Confiance
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
Insuline G : insuline Glargine
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
JAMA : Journal of the American Medical Association
LAR : Long Acting-Release
LDL : Low Density Protein
LEAD : Étude de développement du liraglutide
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors
PIO : Pioglitazone
SGLT2 : Inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium 2
TCA : Acide taurocholique
T-EMERGE : Taspoglutide effect of human weekly GLP-1 for glycemic control registration program
Vs : Versus

Introduction :

Le diabète est une affection qui touche 150 millions de personnes dans le monde en 2010 et on estime à l'heure actuelle qu'elle touchera plus de 300 millions de personnes en 2025.

En France, on traite déjà plus de 2 millions de diabétiques et pourtant on estime que 500 000 à 800 000 personnes ignorent qu'elles sont diabétiques, d'où l'intérêt des campagnes de dépistage qui sont de plus en plus nombreuses, notamment en pharmacie en conformité avec les prérogatives de la loi HPST.

Ce chiffre est en constante évolution. De plus, il est corrélé à l'augmentation de la prévalence de l'obésité.

Ces dernières années, les coûts liés au diabète ont explosé passant de 7 à 12,5 milliards d'euros entre 2001 et 2007. Ces coûts révèlent une forte hétérogénéité : si le coût moyen annuel est de 5 300 euros par patient, le coût par patient varie de 600 euros pour les diabètes peu avancés à 65 000 euros pour les patients dialysés ; il est de 3 600 euros pour les patients sous antidiabétiques oraux et de 10 400 euros pour les patients sous insuline. Au final, 80% des coûts de la prise en charge du diabète ne pourront être assumés par l'Assurance Maladie.

Plus qu'une affection, c'est un domaine médical à part entière, appelé diabétologie, où de nombreuses avancées sont faites chaque année.

En effet, il existe bien des formes de diabètes que l'on essaiera de définir le mieux possible.

Chaque forme a ses propres origines, sa population-cible et même, quelquefois, son propre traitement, ce qui représente de nombreuses pistes de recherche médicale et de nombreuses découvertes potentielles.

Cette thèse a pour but de rechercher, de classer et de commenter quelques unes des avancées les plus récentes, les plus importantes, les plus parlantes, entre 2008 et 2010.

Il faut toutefois prendre conscience qu'un si vaste domaine ne peut être totalement cerné.

De plus, outre le côté documentaire, pour rendre plus plaisant le côté rédactionnel, il faudra éviter autant que faire se peut une longue énumération des différentes avancées survenues dans le monde de diabétologie que ce soit sur le plan thérapeutique mais aussi sur le diagnostic de la maladie, l'évolution de sa prise en charge, les moyens de contrôle, ainsi que l'évolution des recommandations concernant la nutrition et bien d'autres domaines.

Le diabète de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) ne sont évidemment pas la même maladie. Ils renferment de nombreux sous-types. Cependant, tous les diabètes ont en commun la réduction possible du nombre de cellules bêta-pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline, ce qui rend cohérent l'utilisation de l'insuline quel que soit le diabète mais cette utilisation

interviendra plus ou moins tardivement selon le stade d'avancement de la maladie et après échec des autres thérapeutiques (notamment dans le DT2).

L'insulinorésistance doit donc être traitée chez tout diabétique par un régime adapté, une activité physique et de la metformine.

On constate également un autre phénomène qui entraîne une baisse d'efficacité du traitement. Il s'agit d'un manque d'intensification du traitement dans certains cas de figures. Le médecin généraliste doit essayer le plus possible d'intensifier rapidement la prise en charge du diabète car c'est bénéfique si le patient n'est pas trop âgé, que son diabète n'est pas trop ancien et qu'il ne souffre pas de complications cardiovasculaires.

De plus, dans le diabète de type 2, la prise en charge doit être multi-professionnelle : le médecin traitant est en première ligne, mais le patient doit bénéficier de relais de soins infirmiers et de relais éducatifs (où le pharmacien a toute sa place), surtout dans la phase d'intensification. Les prescriptions doivent être relayées sur le terrain par un accompagnement, un encouragement et une vérification. C'est toute une organisation qu'il faut renforcer, où un nouvel outil devrait trouver sa place : la télémédecine. Ce sera évoqué dans cette thèse.

Les différents chapitres de cette thèse retracent, après avoir effectué un bref rappel des principaux types de diabète, le parcours auquel est confronté un patient diabétique. Ce parcours commence par la découverte du diabète, son traitement et son suivi, et enfin ses complications. Chaque chapitre contient des études publiées entre 2008 et 2010 s'y rapportant.

- 1) *Fédération française de cardiologie. Brochure intitulée Diabète. Paris : Imprimerie CARACTERES S.A.S, 2010.*
- 2) *ROSIER F. Les coûts liés au diabète ont explosé. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_-_Medecine/_Les_couts_lies_au_diabete_ont_explose_/1/15187. (page consultée le 08/09/2011)*

1. Les principaux types de diabète

Le diabète est une maladie d'évolution silencieuse, tout au moins au début, mais qui détruit progressivement le réseau vasculaire et les terminaisons nerveuses.

Ses complications touchent les principaux organes vitaux parmi lesquels se trouvent le cœur et les reins.

Il existe deux principaux types de diabète :

- le diabète de type 1 (DT1 ; auparavant appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) touche les sujets jeunes ;

- le diabète de type 2 (DT2 ; auparavant appelé diabète non insulino-dépendant, diabète gras, ou diabète de l'âge mûr) touche les personnes plus âgées (de plus de 50 ans), ayant le plus souvent un surpoids associé. C'est une maladie caractéristique de nos sociétés, où l'on constate la présence de deux facteurs prédisposant : la surconsommation alimentaire et la sédentarité.

Les médecins conseillent donc, avant tout traitement, des modifications du mode alimentaire et l'augmentation de l'activité physique.

Ainsi, les sujets à risque que sont les adolescents en surpoids, les adultes ayant dépassé la quarantaine, et les personnes âgées peuvent prévenir l'apparition du diabète grâce à un mode de vie adapté.

Le diabète est une maladie chronique définie précisément selon l'OMS par une glycémie à jeun (le matin) supérieure à 7mmol/L (soit 1,26g/L) sur 2 dosages consécutifs (il peut toutefois se définir aussi par une glycémie supérieure à 11mmol/L (soit 2g/L) quel que soit le moment de la journée.

Il survient lorsque l'organisme ne fabrique plus assez d'insuline ou qu'il a des difficultés à l'utiliser (insulinorésistance).

Les valeurs normales de glycémie se situent entre 3,9mmol/L (0,7g/L) et 5,6mmol/L (1,0 g/L).

Il a un retentissement sur:

- Le cœur : par l'atteinte des artères coronaires et donc un risque d'infarctus du myocarde
- Les yeux : par l'atteinte des petites artères qui irriguent la rétine, pouvant conduire à la cécité. Il faut savoir que le diabète est la 1^{ère} cause de cécité en France à l'heure actuelle.

- Le réseau vasculaire profond : entraînant l'apparition d'hypertension artérielle et d'artérite des membres inférieurs pouvant aller jusqu'à l'amputation.
- Les nerfs : la neuropathie entraîne une diminution de la sensibilité ou des douleurs, en particulier dans les jambes.
- Les pieds : la diminution de la sensibilité entraîne des risques d'ulcération et d'infections.
- Les reins : pouvant conduire à l'insuffisance rénale chronique.

Afin d'éviter ces complications, il existe des contrôles biologiques importants à effectuer régulièrement :

- la glycémie capillaire, grâce aux appareils d'autosurveillance plus couramment nommés lecteurs de glycémie ;
- les prélèvements sanguins à effectuer de manière régulière permettront de doser :

- la glycémie à jeun et/ou après les repas;
- l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) tous les 3 à 4 mois. Elle reflète l'équilibre des glycémies sur une plus longue période (environ 2 mois). Elle fournit une donnée bien plus fiable que la glycémie capillaire.

Elle est considérée comme normale quand elle se situe entre 4 et 6%.

Le médecin traitant devra s'attacher à la maintenir autant que possible en dessous de la limite des 7%.

Au-dessus de 8% à 8,5%, il existe un risque élevé de complications. La révision du traitement s'impose car pour chaque pourcent gagné, le risque de survenue de complication est grandement diminué,

- la créatinine : elle est un indicateur du débit de filtration glomérulaire;
 - les taux de lipides sanguins (cholestérol, triglycérides) seront contrôlés tous les ans par un bilan de dépistage appelé EAL(exploration d'une anomalie lipidique) pour évaluer les facteurs de risque associés.
- Un examen annuel des urines comportant un dosage de la micro-albuminurie est réalisé pour vérifier le fonctionnement des reins.

Il y a également des examens annuels chez des spécialistes :

- un bilan de diabétologie : il permet de faire le point sur les résultats des courbes de glycémies et d'HbA_{1c} du patient, remettre en question le traitement actuel en cas d'objectifs glycémiques non atteints et discuter de la stratégie thérapeutique à adopter ;

- un bilan cardiologique qui comprend :
 - une auscultation fine du cœur et des vaisseaux ;
 - un électrocardiogramme ;
 - un bilan plus approfondi si nécessaire, en fonction des résultats de l'EAL ;
 - un bilan ophtalmologique : pour réaliser un examen du fond de l'œil afin de dépister une éventuelle rétinopathie.

On peut également faire appel à d'autres professionnels tels que des diététiciens, des podologues...

3) *Organisation mondiale de la santé. Diabète . In : OMS [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html> (consultée le 06/09/11)*

1.1. Le diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 touche environ deux millions de personnes en France, soit 3% de la population, et plus particulièrement les adultes de plus de 40 ans. Les deux tiers des diabétiques de type 2 sont en excès de poids ou obèses. La prévalence varie fortement selon l'origine ethnique et l'environnement. C'est un diabète qui évolue à bas bruit pendant des années. Seul un dosage de la glycémie permet de le découvrir, mettant ainsi en avant le rôle majeur que joue le pharmacien dans le dépistage. Ce diabète non insulino-dépendant (DNID) réduirait l'espérance de vie d'une quinzaine d'années, d'autant plus qu'il débute tôt. La prévention de la cardiopathie ischémique est primordiale car 60% des diabétiques de type 2 meurent d'une maladie cardio-vasculaire.

Le dépistage précoce est donc important. Les sujets présentant des facteurs de risque seront sensibilisés et orientés vers un dépistage. Chez les autres patients, le diagnostic sera effectué soit à l'occasion d'une complication coronaire ou rétinienne, soit suite à un syndrome polyuro-polydipsique avec amaigrissement et asthénie.

L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DT2 est l'insulinorésistance, qui peut se développer à bas bruit durant 10 à 20 ans. Un hyperinsulinisme permet, pendant des années, de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 6,7mmol/L (soit 1,2g/L). Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 6,7mmol/L. L'insuline agissant de plus en plus mal, elle ne permet plus au glucose de pénétrer dans les cellules et la glycémie augmente.

De plus, le pancréas synthétise toujours de l'insuline mais pas assez pour contre-balancer la glycémie : c'est l'insulinopénie. Celle-ci évolue progressivement et s'aggrave avec le temps. Au moment du diagnostic du diabète, les capacités sécrétoires pancréatiques sont souvent à 50% de la normale, 10 ans plus tard elles ne seront plus qu'à 10%. Ceci explique pourquoi un traitement diététique et/ou médicamenteux peut être efficace à un moment puis devenir insuffisant quelque temps plus tard. La stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est désormais comprise comme une stratégie d'addition thérapeutique progressive.

Les facteurs de risque à prendre en considération sont les suivants :

- antécédents familiaux
- âge > 45 ans
- excès pondéral
- tabac
- sédentarité
- mauvaise alimentation
- prise de médicaments diabétogènes: corticoïdes, diurétiques hypokaliémiants, oestro-progestatifs, bêta2-mimétiques à forte dose,...
- hypertension artérielle essentielle
- hypertriglycéridémie
- baisse du HDL-Cholestérol.

- 4) *PAPE G. Diabète de type 2 : une thérapeutique progressive. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Pharmacie/Dossiers_medicaux/Diabete_de_type_2-une_therapeutique_progressive/10/9889 (consultée le 25/07/10)*

1.2. Comparaison entre le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2)

Tableau I : Comparaison entre le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2)

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Type d'apparition	Début brutal	Apparition progressive
Age de survenue	Avant 20 ans (le plus souvent) Il y a 2 pics : 12 et 40 ans	Le plus souvent après 40 ans (parfois chez l'enfant)
Début	Brutal	Lent et insidieux
Profil du poids	Sujet mince	Sujet avec surcharge adipeuse abdominale ou obèse
Symptomatologie	Syndrome cardinal(= polyuro-polydipsique	Asymptomatique ou peu marquée
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure > 16,7mmol/L (soit 3 g/L)	Souvent < 11 mmol/L (soit 2g/L)
Sécrétion d'insuline	Indéetectable	Faible (significatif)
Hérédité	1/10	Très héréditaire
Présence d'anticorps	Oui	Non
Complications	Oui mais apparition tardive	Oui souvent présente au diagnostic
Réponse aux sulfamides hypoglycémiant	Non	Oui
Pathologies associées	Cétonurie, pathologies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdites,...)	Hypertension artérielle, hypertriglycémie,...
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire

Valadoux-Gavinet Cécile. Le pharmacien d'officine face au diabète de type 1.

Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges. 2008. 138 p.

1.3. Une avancée dans la recherche de l'origine du diabète de type 1

Dans la revue *Diabetes* du mois d'août 2009, ont été publiés les résultats d'une étude canadienne portant sur l'origine du diabète de type 1. Cette étude présentait 42 patients atteints de DT1 à l'inclusion.

Il semblerait que près de la moitié d'entre eux aient une réponse immunitaire anormale à la protéine de blé. En effet, chez ces patients, la réponse des cellules T immunitaires est excessive. L'étude a aussi mis en évidence un lien entre cette réaction excessive et les gènes qui sont associés au diabète de type 1. Les chercheurs ont alors émis l'hypothèse que cette excessive susceptibilité alimentaire intestinale pourrait être à l'origine de troubles immunitaires tels que le diabète de type 1. »

Les chercheurs d'une autre étude menée par le Dr Scott pensent qu'il peut exister un lien entre l'alimentation et la survenue de diabète de type 1 en s'appuyant sur une diminution de la survenue de diabète de type 1 chez des animaux bénéficiant d'une alimentation sans blé.

Ces études renforcent la théorie selon laquelle le système digestif, et en particulier les intestins, joue un rôle important dans le diabète.

- 5) *Mojibian M, Chakir H, Lefebvre DE, et al.. Diabetes-specific HLA-DR-restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody-negative patients with type 1 diabetes. Diabetes, 2009, Août, 58, 8, p.1789-1796*

1.4. Le diabète gestationnel

1.4.1. Mises au point

Le diabète gestationnel est défini par l'OMS comme « tout trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum ».

Cette définition ne permet pas de différencier un diabète gestationnel au sens strict d'un diabète méconnu jusqu'à la grossesse. Près d'une femme enceinte sur 6 aurait ce type de diabète.

En France, 3 à 6% des femmes enceintes seraient atteintes de diabète gestationnel. L'étude HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome), en se servant des nouvelles recommandations évoquées ci-après a annoncé un chiffre de 16,1% de dépistage positif dans 15 centres médicaux issus de 9 pays : Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni, Inde, Thaïlande, Singapour, Chine, Australie, Israël. Cependant, après prise en compte de divers biais, de grandes disparités subsistent (de 8,7% à 23,7%) révélant des différences ethniques.

Ce diabète disparaît après la grossesse dans 50% des cas. Les conséquences peuvent être maternelles, fœtales, néonatales, obstétricales. L'enfant à naître peut, par exemple, nécessiter un accouchement prématuré ou une césarienne (souvent lié à un poids excessif). La mère sera prise en charge dans un environnement médical personnalisé.

Le traitement principal repose sur une alimentation équilibrée, une activité physique régulière (qui doit être compatible avec la grossesse) et une insulinothérapie (le plus souvent à doses croissantes quand on s'approche du terme de la grossesse).

L'objectif glycémique est :

- une glycémie à jeun inférieure à 5,3mmol/L (0,95g/L)
- une glycémie 2 heures après le repas inférieure à 6,7mmol/L (1,20 g/L)

L'insulinothérapie sera instaurée si la glycémie reste supérieure aux objectifs fixés malgré le suivi des recommandations diététiques.

Dans tous les cas, il faudra instaurer une autosurveillance glycémique capillaire durant la grossesse. Si les objectifs glycémiques sont maintenus et en l'absence de complications, l'accouchement ne présentera pas de difficultés particulières. La glycémie sera surveillée tout au long de l'accouchement.

L'allaitement maternel est conseillé car il favorise la normalisation des glycémies.

A distance de l'accouchement, il faudra effectuer un dépistage car ce diabète multiplie par 7,5 le risque de développer un diabète de type 2 en moyenne 5 ans après l'accouchement et ce risque augmente au fil du temps. Des mesures préventives sont donc à prendre en considération : activité physique régulière, normalisation ou maintien d'un poids normal, alimentation équilibrée, contrôle de l'intolérance au glucose.

Une surveillance régulière de l'enfant et une éducation diététique sont nécessaires car le risque d'obésité et de diabète de type 2 sont accentués chez ces enfants.

- 6) *BD. Le diabète gestationnel. In : BD. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=14019> (page consultée le 26/07/2010)*
- 7) *CHRISTINMAITRE S. Le diabète au féminin. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_dossiers_medicaux/le_diabete_au_feminin/10/3352 (page consultée le 25/07/10)*
- 8) *PRUVOST J. Le diabète gestationnel. In : Association Française des Diabétiques. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afd.asso.fr/j-ai-le-diabete/diabete-au-feminin/le-diabete-gestationnel-001296> (consultée le 26/07/10)*

En ce qui concerne les valeurs diagnostiques de dépistage d'un diabète gestationnel, celles employées auparavant ne permettaient de révéler que des diabètes gestationnels sévères. De plus, outre une fréquence de diabète de type 2 et d'obésité plus importante de nos jours, l'étude HAPO a montré qu'il existait une relation quasi-proportionnelle entre, d'une part, le degré d'hyperglycémie maternelle et, d'autre part, la survenue à la fin de la grossesse d'un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile, un taux de césarienne plus élevé, une fréquence des hypoglycémies néonatales et un taux de C-peptide au cordon supérieur au 90^{ème} percentile (reflet du degré d'hyperinsulinémie néonatal).

Pour ces raisons, l'IADPSG (International Association of Diabetes Pregnancy Study Group) a défini de nouvelles recommandations :

- à la 1^{ère} consultation prénatale, il faudra mesurer chez toutes les patientes (ou seulement celles à risque selon la population à laquelle on est confronté) 3 paramètres. Le tableau II précise les valeurs-seuils au-dessus desquelles on considère qu'il s'agit d'un diabète patent méconnu :

Tableau II : Valeurs-seuils définissant en début de grossesse un diabète patent méconnu

	Valeur-seuils
Glycémie à jeun	7,0 mmol/L 1,26 g/L
HbA _{1c}	6,5%
Glycémie non à jeun	11,1 mmol/L 2,0 g/L

- si ces valeurs-seuils ne sont pas atteintes mais que la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 5,1 mmol/L (0,92 g/L), il s'agit d'un diabète gestationnel à traiter comme tel ;

- si ces valeurs-seuils ne sont pas atteintes et que la glycémie à jeun est inférieure à 5,1 mmol/L (0,92 g/L), on proposera à la patiente de réaliser, à jeun, un test de dépistage du diabète gestationnel entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée ;

Ce test, établi par l'OMS, consiste en une hyperglycémie provoquée par l'ingestion par voie orale de 75 grammes de glucose associée à une mesure de glycémie par prélèvement sanguin veineux 2 heures après. Les valeurs-seuils retenues sont indiquées dans le tableau III.

Le diabète gestationnel est défini lorsqu'une seule de ces valeurs-seuils est franchie.

Tableau III : Valeurs-seuils définissant le diabète gestationnel lors d'un test d'hyperglycémie à 75 gr

Valeurs-seuils	Valeur-seuil en mmol/L	Valeur-seuil en g/L
Glycémies		
Glycémie à jeun	5,1	0,92
Glycémie à 1 heure	10,0	1,80
Glycémie à 2 heures	8,5	1,53

Les 2 types de diabète mis en évidence au cours de la grossesse devront être suivis dans le post-partum.

Cela va entraîner une augmentation du nombre de femmes enceintes suivies pour un diabète gestationnel.

Dans l'étude HAPO, le pourcentage de patientes considérées comme porteuses de diabète gestationnel aurait été d'environ 17%. Le pourcentage de patientes présentant 1, 2 ou 3 valeurs pathologiques était respectivement de 11,1% , 3,9% et 1,1%.

- 9) LANGER B. *Nouvelles définitions du diabète gestationnel*. In : *Société Française de Médecine Périnatale*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.sfmp.net/modules/pdf_generate.php?id_article=42607317ab6d5a4ca8e85436b716f36c (consultée le 29/07/10)

Une étude bicentrique, élaborée à partir d'une étude rétrospective italienne et d'une étude prospective autrichienne, a permis de confirmer l'intérêt et la valeur de ces nouvelles recommandations en montrant que les diabètes gestationnels diagnostiqués avec les anciennes recommandations et ceux diagnostiqués avec les nouvelles présentaient les mêmes risques de complications telles que des hydramnios, des malformations congénitales, des HTA gravidiques, des césariennes, des hypotrophies *in utero*...

Cependant, le principal risque lié à ce type de diabète reste la macrosomie fœtale.

À la question « À qui doit s'adresser le dépistage de ce diabète ? », le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) recommande d'effectuer un dépistage en présence d'au moins un des critères suivants : âge maternel ≥ 35 ans, IMC ≥ 25 , diabète chez les apparentés au 1er degré, antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome.

10) SABOUHI A. *Mieux repérer les femmes à risque de diabète gestationnel*. In : *Impact-santé*. [en ligne].

Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_-

[_Medecine/Mieux_reperer_les_femmes_a_risque_de_diabete_gestationnel/1/15559](http://www.impact-sante.fr/Medecine/Mieux_reperer_les_femmes_a_risque_de_diabete_gestationnel/1/15559) (consultée le 25/07/10)

11) *46th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes*. (2010 ; Stockholm).

SCHLIENGER JL. *Les nouveaux critères du diabète gestationnel mis à l'épreuve*. In : *Diabeto.net*. [en ligne]. Disponible sur :

<http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=f86053fa5ab0d4ac4b24fd7093fb0f4a&from=date&date=20100921&page=> (consultée le 15/11/10)

12) *Impact-santé*. *Diabète gestationnel : La pertinence des nouveaux critères diagnostiques*. In : *Impact-santé*

[en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Diabete_gestationnel_-

[_la_pertinence_des_nouveaux_criteres_diagnostiques_/6/14482](http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Diabete_gestationnel_-la_pertinence_des_nouveaux_criteres_diagnostiques_/6/14482) (consultée le 16/11/10)

1.4.2. Rôle du GLP-1

Le diabète de type 2 est associé à un déficit en GLP-1. Une étude a donc évalué le taux plasmatique de GLP-1 chez des femmes ayant un diabète gestationnel ou une tolérance glucosée normale afin de mieux évaluer son rôle dans ce type de diabète.

Il a été constaté un taux plasmatique de GLP-1 plus important chez les femmes atteintes de diabète gestationnel que chez les femmes ayant une grossesse normale. Les taux élevés de GLP-1 pourraient révéler une résistance à la GLP-1 similaire à celle retrouvée chez les patients hyper-insuliniques diabétiques de type 2.

La résistance au GLP-1 constatée dans le diabète gestationnel pourra peut être faire évoluer les stratégies thérapeutiques et préventives du diabète gestationnel.

On peut se demander si la détermination de ce taux sérique avant la grossesse pourrait permettre de diagnostiquer avant son apparition ce type de diabète de même que l'apparition ultérieure de diabète de type 2.

13) *American Diabetes Association (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL . La résistance au GLP-1 joue-t-elle un rôle dans la pathogénie du diabète gestationnel ?*. In : *Mediscoop*. Disponible sur : http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=099715944b6dc803b18a9a9495324b9a&from=moteur_recherche&page=&cle=glp-1&combinaison=AND&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&lmr=&rsa= (consultée le 18/11/10)

1.4.3. La part de l'IMC

La cohorte HAPO s'est intéressée à la part de l'IMC dans l'apparition du diabète gestationnel et l'augmentation du risque de macrosomie fœtale.

Une analyse des facteurs de risque de la macrosomie fœtale, principale complication du diabète gestationnel définie par un poids de naissance supérieur à 4 000 g, a été réalisée à partir des 380 cas de la cohorte. L'existence d'un diabète gestationnel, défini selon les nouveaux standards proposés par l'IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) (cette définition est développée dans la partie consacrée au diabète gestationnel), accroît le risque de survenue de cette complication de 50%, indépendamment du fait que la mère soit obèse. L'obésité maternelle multiplie ce risque par 2 qu'il existe ou

non un diabète.

26% des cas de macrosomie sont liés à un diabète maternel, 41% des cas sont liés à une obésité et 33% des cas sont liés à l'association des deux.

La cohorte HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) démontre donc que l'obésité, associée ou non à un diabète, est un facteur de risque aussi important que le diabète gestationnel seul. Pour prévenir la macrosomie fœtale, il faut donc prendre en compte l'hyperglycémie ainsi que l'obésité ou la prise de poids excessive. Dans ce contexte, on évoque la notion de « diabésité » pour définir le rôle de l'association diabète+obésité qui augmente fortement le risque de macrosomie fœtale.

On évoquera plus tard le lien entre macrosomie fœtale et risque de développer un diabète ultérieurement.

14) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). MOUKHLIS R. Le diabète gestationnel est-il associé à une résistance à la GLP-1 ? . In : Mediscoop. [en ligne]. Disponible sur http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=b2374a70c02a6f8c4723d3cc4428f814&from=moteur_recherche&page=&cle=glp-1&combinaison=AND&id_auteur=a840a745d4a7786fc851662e5ad8dacf&lmr=&rsa=1 (consultée le 19/10/10)*

15) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. Macrosomie fœtale : obésité, diabète et « diabésité ». A chacune sa part. In : Mediscoop. [en ligne]. Disponible sur http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=c3c1bac0a2604ffc16d21138a03a7d97&from=moteur_recherche&page=&cle=macrosomie&combinaison=AND&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&lmr=&rsa= (consultée le 15/10/10)*

1.4.4. Conséquence pour l'enfant d'un taux d'hémoglobine glyquée trop élevé

Une étude danoise a évalué le lien entre le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et le risque d'avoir un enfant trop gros à la naissance ainsi que le risque d'hypoglycémies néonatales.

Il y avait 148 femmes à l'inclusion. L'objectif était d'obtenir un taux d'HbA_{1c} inférieur à 5,6%. Les deux groupes, répartis en fonction de l'atteinte de l'objectif avant l'accouchement, avaient obtenu un taux d'HbA_{1c} de 5,3% (soit 65% de l'échantillon) et 5,9% (soit 51 femmes ou 35% de l'échantillon).

L'analyse associe aux taux d'HbA_{1c} au-dessus de 5,6% en fin de grossesse :

- une augmentation du risque d'avoir un enfant trop gros pour l'âge gestationnel multiplié par 3 (OR = 3,1 ; intervalle de confiance à 95% [IC95] de 1,3 à 7,6) ;
- un accroissement du risque d'hypoglycémie néonatale multiplié par 6 (OR = 6,2 ; [IC95] de 1,3 à 29,0).

Cette étude portait également sur les risques de pré-éclampsie, d'accouchement prématuré, de détresse respiratoire du nouveau-né, et d'ictère néonatal pour lesquels il n'a pas été mis en évidence de différence significative.

16) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). PERROT J. Diabète gestationnel : un taux d'HbA1c élevé en fin de grossesse multiplie par 3 le risque d'enfant trop gros et par 6 le risque d'hypoglycémie néonatale. In : Univadis. [en ligne]. Disponible sur : http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2&sparam=acg,2,43073&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 15/11/10)*

1.4.5. Une alternative à l'insulinothérapie

Le but du traitement du diabète gestationnel est d'obtenir les mêmes glycémies qu'une femme enceinte non diabétique en adoptant les mesures hygiéno-diététiques qui s'imposent ainsi qu'une insulinothérapie si nécessaire.

Ce type de traitement est, le plus souvent, mal vécu car l'aspect « piqûre » et le risque hypoglycémique font peur. De plus, il y a une appréhension sur le comportement nutritionnel à adopter .

Dans le but de pouvoir trouver une alternative, l'étude australo-néo-zélandaise MiG a évalué l'efficacité et les effets indésirables, dont l'éventuelle tératogénicité, de la metformine, l'insulino-sensibilisateur le plus éprouvé.

En dehors des effets digestifs bien connus, l'administration de metformine à des femmes dont le DG a été diagnostiqué entre la 20^{ème} et la 33^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) n'entraîne pas davantage de complications obstétricales ou néo-natales ou d'effets indésirables que l'administration d'insuline.

Un sur-risque de prématurité a cependant été noté.

En revanche, la metformine ne suscite pas la même appréhension que l'insuline et logiquement les femmes ont une préférence marquée pour celle-ci (76,6% vs 27,2%).

Le développement physique et intellectuel des enfants fait l'objet d'une étude de suivi à 6 ans qui est en cours (MiG-TOFU). Les premiers résultats à 3 ans ne montrent pas de modifications anthropométriques ni d'anomalie du développement.

Le rôle préventif éventuel de la metformine pour le DG a été exploré chez les femmes atteintes de SOPK (Syndrome des Ovaires PolyKystiques) mais s'est révélé inefficace.

Ainsi la metformine, inefficace dans la prévention du DG, du moins chez les femmes atteintes de SOPK, pourrait, en cas de DG déclaré, être une alternative intéressante à l'insulinothérapie, notamment en cas de réticence pour celle-ci.

Toutefois, plus de 40% des futures mères sous metformine nécessiteront l'adjonction d'insuline pour atteindre les objectifs glycémiques.

Au cours de ces dernières années, de nombreuses découvertes ont fait évoluer les données concernant le diabète.

Au sein de ce premier chapitre, il fut évoqué le possible rôle des systèmes digestifs et immunitaires dans l'apparition d'un DT1, l'émergence de nouvelles recommandations visant à mieux dépister le diabète gestationnel ainsi que l'intérêt dans ce domaine du dosage du GLP-1, ainsi que l'aspect prédisposant du DG et d'un taux élevé d'HbA_{1c} chez la mère dans le risque de macrosomie fœtale.

17) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010).*

SCHLIENGER JL. Diabète gestationnel et metformine : un futur immédiat. In : Diabeto.net.[en ligne].

Disponible sur : <http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=d4adc126d129edee04538c6a0ea674d1&from=date&date=20100921&page=>

(consultée le 15/11/10)

2. HbA_{1c}, une importance accrue

Une étude épidémiologique américaine associant des spécialistes de l'ADA et de l'EASD, appelée ARIC study, parue dans le New England Journal of Medicine, a évalué l'intérêt de l'HbA_{1c} dans le diagnostic de survenue de diabète, de maladies coronaires et d'AVC alors que, pour l'instant, on l'utilisait surtout comme marqueur de la glycémie des 2 à 3 derniers mois. Pour cette évaluation, la glycémie à jeun a servi de comparateur.

Même si elle n'a pas énoncé de réelles valeurs-seuils, elle a montré qu'au-delà d'une HbA_{1c} de 6% le risque de survenue de diabète est multiplié par plus de 4 et par près de 16,5 au-delà de 6,5%.

En ce qui concerne le risque d'AVC et de maladies coronaires, il existe une corrélation entre l'augmentation de ce taux et l'augmentation de ces risques. La plupart des données relatives à cette étude sont regroupées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau IV : Risque de survenue du diabète, de maladie coronaire, d'AVC et de mortalité toute cause confondue selon les valeurs d'HbA_{1c}

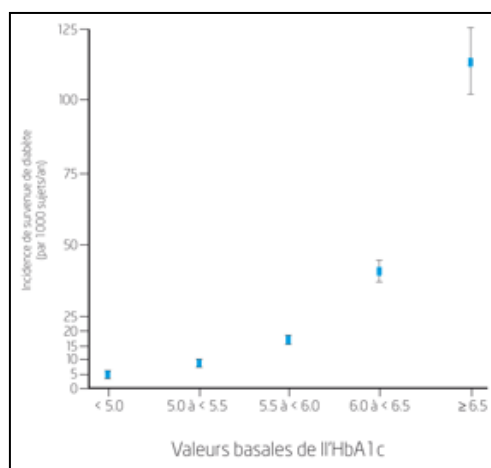
HbA _{1c}	Diabète		Maladie coronaire	AVC	Décès toute cause
	Hasard Ratio (IC 95 %)	Incidence cumulée	Hasard Ratio (IC 95 %)	Hasard Ratio (IC 95 %)	Hasard Ratio (IC 95 %)
< 5 %	0,52 (0,40-0,69)	6 %	0,96 (0,74-1,24)	1,09 (0,67-1,76)	1,48 (1,21-1,82)
5 - 5,5 %	1 référence	12 %	1 référence	1 référence	1 référence
5,5 - 6 %	1,86 (1,67-2,08)	21 %	1,23 (1,07-1,41)	1,17 (0,89-1,53)	1,18 (1,04-1,35)
6 - 6,5 %	4,48 (3,92-5,13)	44 %	1,78 (1,48-2,15)	2,22 (1,60-3,08)	1,59 (1,34-1,89)
> 6,5 %	16,47 (14,22-19,08)	79 %	1,95 (1,53-2,48)	3,16 (2,15-4,64)	1,65 (1,31-2,08)
p	< 0,001		< 0,001	< 0,001	-

GAJ : glycémie à jeun ; IC : intervalle de confiance

Tableau V : Risque de survenue du diabète, de maladie coronaire, d'AVC et de mortalité toute cause confondue selon les valeurs de la glycémie à jeun

Risque de survenue du diabète, de maladie coronaire, d'AVC et de mortalité toute cause selon les valeurs de la glycémie à jeun. Tableau 2				
GAJ	Diabète	Maladie coronaire	AVC	Décès toute cause
Hasard Ratio (IC 95 %)				
< 1 g/l	1 référence	1 référence	1 référence	1 référence
1 - 1,26 g/l	2,31 (2,06-2,59)	1,03 (0,91-1,18)	0,97 (0,76-1,23)	1,07 (0,96-1,21)
≥ 1,26 g/l	12,3 (10,7-14,2)	1,29 (1,04-1,61)	1,89 (1,33-2,69)	1,31 (1,07-1,61)
p	< 0,001	0,09	0,02	0,03

Figure I : Incidence de survenue de diabète dans la population étudiée en fonction de niveau basal de l'hémoglobine glyquée



18) VIRALLY M. L'HbA1c est un bon marqueur du risque ultérieur de diabète, de maladie coronaire et d'AVC. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_mise_au_point/l_hba1c_est_un_bon_marqueur_du_risque_ulterieurement_de_diabete_de_maladie_coronaire_et_d_avc/16/12641 (consultée le 16/11/10)

3. Epidémiologie

Selon l'étude ENTRED 2007-2010, 80% des patients se jugent bien informés. Cela concerne surtout les personnes les plus âgées, les patients pris en charge selon le protocole ALD, ainsi que ceux qui bénéficient de 3 HbA_{1c} par an ou plus, et ceux dont le niveau d'études est plus élevé ou dont la situation financière est plus stable. Cela signifie également que 20% des patients traités se jugent mal informés, ce qui dans une maladie chronique telle que le diabète reste beaucoup trop élevé car ce manque d'information se traduit sûrement par une baisse de l'observance et donc un plus grand risque de complications.

75% aimeraient avoir de plus amples informations notamment dans les domaines de l'alimentation, des complications possibles, des droits et remboursements des soins.

Les informations fournies émanent surtout des médecins (83%). Les pharmaciens compris dans la catégorie « autres professionnels de santé » se trouvent seulement en troisième position (13%) après les médias (16%). Ceci révèle un grand manque d'investissement des pharmaciens dans l'accompagnement du patient diabétique de type 2. On est en droit de penser que l'on retrouvera le même manque chez les patients diabétiques de type 1.

Un troisième volet de cette étude s'intéresse à la définition actuelle des diabète de types 1 et 2 ainsi qu'à leurs complications et à la prise en charge du DT2.

Elle met en évidence :

- la limite d'âge entre les deux principaux types de diabète (45 ans) ;
- la part respective des deux types de diabète avec la grande prépondérance du diabète de type 2 non insulino-dépendant (91.9%) ;
- que 62% des diabétiques de type 1 ont moins de 45 ans ;
- que 40% des diabétiques de type 2 se sont auto-déclarés en surpoids ($IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$) ; alors que 56% des diabétiques de type 1 ont un $IMC \leq 25 \text{kg/m}^2$
- une aggravation de l'excès de poids dans la population diabétique de type 2 entre 2001 et 2007 ;
- une augmentation de la proportion des complications, malgré les efforts effectués ;
- une augmentation de l'utilisation des antagonistes de l'angiotensine II (ARA2), des diurétiques thiazidiques et des statines dans les traitements à visée cardiovasculaire

- malgré une évolution, seulement un peu plus de la moitié des patients effectue un électrocardiogramme (ECG) chaque année (la moyenne est de 1 ECG tous les 2 ans mais cela reste bien insuffisant selon l'HAS qui recommande un ECG par an) ;
- De même, pour l'examen ophtalmologique, seule la moitié en fait un chaque année et seul un patient sur quatre effectue un examen podologique chaque année ;
- la prise en charge diététique reste, elle-aussi, très insuffisante ;
- une amélioration de la prévention du risque vasculaire chez les patients atteints d'un DT2.

On peut conclure de cette étude qu'elle a permis de mettre en évidence un manque d'information des patients, ainsi qu'un manque de suivi des patients si on prend pour objectif de suivre les recommandations de l'HAS dans ce domaine :

- faire au moins 1 fois par an : un ECG, un fond d'œil, un dépistage du risque rénal, un dépistage des lipides, un dépistage du risque podologique ;
- faire au moins 3 fois par an : un dosage d'HbA_{1c} ;

Selon les résultats de cette étude, l'amélioration de ces résultats passera par :

- un meilleur traitement pour prévenir ou ralentir les complications avec une intensification de la prise en charge diététique ;
- le passage de la mono- à la bi- puis trithérapie par antidiabétiques « oraux » et une intensification du traitement de l'hypertension ;
- la réalisation de dépistages annuels des risques oculaires, rénaux, podologiques et cardiovasculaires ;
- un renforcement du recours aux paramédicaux et une meilleure coordination des soins.

19) FAGOT-CAMPAGNA A. , WEILL A. , PAUMIER A., et al. *Que retenir du bilan d'ENTRED 2007-2010 ? In : INVS. [en ligne]. Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=299 (consultée le 02/02/11)*

3.1. Les patients et leur traitement

3.1.1. L'observance du traitement

L'étude PANORAMA a analysé les effets d'une intensification de traitement chez un patient diabétique de type 2. L'ancienneté du diabète était de 9 ans en moyenne et le taux d'HbA_{1c} était de 6,9% en moyenne. Cette étude a montré une donnée troublante. En effet, il semblerait que le taux d'HbA_{1c} diminuerait de manière inversement proportionnelle à l'intensification du traitement.

Les auteurs avancent deux hypothèses pour expliquer ce résultat :

- une mauvaise observance du traitement consécutive à une prise de poids ou à des épisodes d'hypoglycémies ;
- une plus grande difficulté à obtenir un contrôle glycémique satisfaisant au cours du temps.

20) BAULT E. *Le diabète vu par les patients*. In : *Mediscoop*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Le__diabete_vu_par_les_patients__/6/14486 (consultée le 10/01/11)

3.1.2. L'insulinothérapie : un traitement mal supporté

L'étude GAPP menée dans 8 pays auprès de plus de 1200 médecins et 1300 patients a permis de mieux cerner les raisons de la mauvaise observance de ce traitement.

Elle révèle que plus d'un tiers des patients ne prennent leur insuline tel que c'est mentionné sur la prescription médicale et qu'autant d'entre eux oublient parfois de s'injecter leur dose d'insuline.

Elle donne également les résultats suivants :

- un tiers des patients pense que leur diabète est mal contrôlé ;
- 88% des médecins estiment que leurs patients sont mal contrôlés ;
- 35% des patients avouent oublier parfois leur dose d'insuline (jusqu'à 3,4 doses oubliées lors du dernier mois), ils se justifient en invoquant des changements de routine, trop d'occupations, des prescriptions trop difficiles à respecter...

- 6 patients sur 10 déclarent avoir été victime d'une hypoglycémie au cours de l'année passée et 76% jugent que c'est leur principale crainte concernant le diabète ;
- 84% des médecins se disent concernés par ce risque d'hypoglycémie ;
- 8 patients sur 10 aimeraient une insulinothérapie mieux adaptée à leur mode de vie, et 85% des médecins souhaiteraient des traitements plus flexibles.

Il ressort de cette étude un mauvais contrôle glycémique pour les patients sous insulinothérapie sans doute imputable en partie à ces mêmes patients mais aussi au mauvais suivi régulier que devrait fournir le médecin et le pharmacien en contact avec ce patient ou sa famille.

On perçoit, à travers cette analyse, une mauvaise évaluation de l'efficacité de l'insuline ou une mauvaise estimation de la charge glycémique d'un repas.

Il en ressort une peur de l'insuline, une réticence à s'en servir, à la fois de la part des malades qui auront tendance à sous-doser pour éviter l'hypoglycémie, et de la part des médecins qui essaieront trop longtemps de l'éviter et qui ne prépareront pas assez tôt leurs patients à cette éventualité.

Cela montre le besoin de mettre en place un meilleur suivi du patient, une meilleure prise en charge diététique et la mise sur le marché de nouvelles formes répondant mieux au besoin des patients telle que l'insuline Degludec® de très longue durée d'action afin d'améliorer l'observance du traitement.

21) PEYROT M. *Les freins à l'observance de l'insulinothérapie mieux cernés*. In : *Impact-santé*. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_freins_a_l_observance_de_l_insulinotherapie_mieux_cernes_/6/14483 (consultée le 25/11/10)

3.1.3. Le diabète selon l'ethnie

Une étude canadienne portant sur un grand nombre de sujets non diabétiques suivis durant de nombreuses années a évalué l'incidence par année d'apparition du diabète de type 2 en fonction de l'ethnie. Il a été démontré que les populations d'Asie du Sud (indiens, chinois) et les noirs-américains avaient une incidence beaucoup plus importante que les sujets de type caucasien. Ceci a permis de montrer qu'il existe une réelle variation de l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m²) liée à l'apparition du diabète de type 2 selon l'ethnie considérée. Ainsi, alors que chez le sujet de race blanche on estime qu'il existe un risque accru de

développer un diabète de type 2 au dessus d'un IMC = 30, ce seuil est bien abaissé chez les populations chinoises et indiennes.

Les facteurs de risque devraient donc être interprétés selon l'ethnie considérée dans le but d'affiner l'évaluation des facteurs de risque.

Ce paragraphe consacré aux patients doit se révéler riche d'enseignement. Il permet de mettre en évidence des manques manifestes d'éducation thérapeutique du patient diabétique, et un manque de souplesse dans l'établissement des facteurs de risque. Ces facteurs devraient intégrer une dimension d'origine ethnique compte tenu des variations interethniques pouvant s'avérer importantes.

22) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010).*

BAUDUCEAU B. Le diabète chez les populations particulières. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_interviews (consultée le 14/11/10)

3.2. Les dernières grandes études

Cette partie abordera de manière non exhaustive, quelques unes des nouvelles études épidémiologiques marquantes développées de façon succincte.

3.2.1. Prévalence de la pancréatite aiguë au sein de la population diabétique

Cette étude épidémiologique a permis de montrer que, chez cette population, la prévalence était multipliée par plus de 3 par rapport à une population non diabétique (étude réalisée sur 2,34 millions de personnes de plus de 18 ans dont 3,2% de diabétiques suivi pendant 3 ans et n'ayant pas d'antécédents de pancréatite)

23) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010).*

BOUHANICK B. Pancréatite aiguë et diabète : où en est-on ?. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=e4bf4343a43f031812f4668d529c71ad&page=&id_auteur=307ee1b8482614a9c69baadc3cd18dcf&from=sommaire_auteur (consultée le 10/01/11)

3.2.2. Progression de la néphropathie dans le diabète de type 2

Cette étude montre une progression de 68% des patients normoalbuminuriques vers les stades de microalbuminurie ou de macroalbuminurie à la fin du suivi qui a duré de 3 à 8 ans selon les cas. Elle a permis de mettre en évidence les principaux facteurs de risque (âge, hémoglobine glyquée, durée d'évolution du diabète, pression artérielle) ainsi qu'une sous-utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) chez les patients microalbuminuriques (comprise entre 61 et 67%).

24) VUPPUTURI S, NICHOLS G, LAU H, et al. Risk of Progression of Nephropathy in a Population-Based Sample with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011, 91, p.246-252

3.2.3. Surveillance renforcée dès l'enfance

Le constat dressé par plusieurs études prospectives est contre-intuitif : plus le poids de naissance est faible, plus le risque de développer un diabète plus tard dans la vie augmente. Plusieurs études ont analysé le lien entre poids de naissance et risque de développer un diabète de type 2 : elles établissent qu'une augmentation d'un kilogramme du poids de naissance diminue de 25% le risque de développer un diabète. Toutefois, le professeur Janet Rich-Edwards de la Nurse Health Study précise que « cette relation suit une courbe en U : au delà de 3,5 kg, l'élévation du poids de naissance augmente le risque de diabète ». De plus, l'exposition au diabète maternel *in utero* et une naissance prématurée semblent élever également ce risque. La croissance pendant l'enfance joue aussi un rôle.

Des études prospectives ont permis d'établir des profils de croissance d'enfants diabétiques. Il semblerait que ces enfants aient un poids plus faible que la courbe de poids jusqu'à 2 ans puis, à la suite d'une prise de poids rapide, passent au-dessus de la normale.

En pratique, il faudra évidemment traiter le diabète pendant la grossesse mais aussi surveiller les enfants de faible poids de naissance dont l'indice de masse corporelle progresse subitement autour de deux ans.

À cela vient s'ajouter les données du Dr Cuikin Zhang, épidémiologiste au National Institute of Health (NIH), recueillies au cours de l'étude sur l'impact de l'âge des premières menstruations sur la santé des femmes. L'étude prospective **BIOCYCLE** menée par le NIH auprès de 259 femmes, ainsi que deux études de cohorte, les Nurses Health study I et II, concluent que l'âge des premières menstruations est inversement corrélé au risque de développer un diabète et d'avoir un IMC, un tour de taille ainsi qu'un poids élevés.

Cela souligne la possible responsabilité des hormones sexuelles féminines dans le diabète de type 2.

Il serait intéressant d'étudier le lien entre précocité d'augmentation de la testostérone (normalement vers 14-15 ans) et risque de développer un DT2.

Ces études nous permettent de prendre du recul sur cette pathologie. On comprend les nombreux tenants et aboutissants qui s'y rattachent et la complexité de celle-ci.

Les chercheurs ont pu identifier un lien entre l'augmentation de la pancréatite aiguë et un diabète, et les facteurs de risque de progression de néphropathie associés au diabète de type 2. Ils portent également notre attention sur les relations entre d'une part, poids de naissance, diabète maternel, âge des premières menstruations (suggérant un rôle des hormones sexuelles), et le diabète de type 2 d'autre part.

25) *Impact-santé. Un risque dès l'enfance. [en ligne]. In : Impact-santé. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_congres/un_risque_des_l_enfance_/6/13579 (consultée le 18/08/10)*

4. Mesures hygiéno-diététiques

4.1. Règles diététiques

L'obésité est un facteur essentiel de l'apparition du diabète de type 2. Près de 80% des diabétiques de type 2 présentent un surpoids ou une obésité.

Une fois le diabète déclaré, le patient devra modifier son mode d'alimentation afin de réduire sa surcharge pondérale s'il y a lieu mais aussi afin de réduire son insulino-résistance. Afin

d'aider au mieux le patient, il faudra prendre conscience que ce problème de poids trouve le plus souvent son origine dans un contexte psycho-socio-familial.

De plus, il faudra sensibiliser le malade aux risques médicaux encourus. Toutefois, plutôt que de chercher une perte de poids rapide, il vaudrait mieux prendre pour objectif une perte de poids durable.

Il existe des règles simples applicables quelque soit le patient :

- le petit déjeuner est indispensable ; c'est à partir de lui que s'articule toutes les sensations de faim au cours de la journée. Un bon petit déjeuner entraînera spontanément une baisse des apports du reste de la journée. De plus, les calories du matin sont plus facilement éliminées que celles du soir ;
- la collation du matin n'est, quant à elle, pas nécessaire. Elle entretient l'absence de petit-déjeuner par habitude et risque de déstructurer le déjeuner et donc la compensation à 16 h ;
- pour perdre du poids, le contrôle des graisses est primordial. En effet, les lipides sont les nutriments qui ont, de loin, la plus forte densité énergétique et sont pourtant ceux qui sont les moins rassasiants et satiétogènes. Ce sont également les plus facilement stockés sous forme de graisse.

En ce qui concerne le diabétique de type 1, le surpoids n'étant pas plus fréquent que dans la population générale, sa consommation alimentaire doit surtout être équilibrée et en quantité suffisante au vu de son activité journalière. Une répartition moyenne des apports énergétiques se définit comme suit : 15% de protides, 50 à 55% des glucides et 30 à 35% des lipides. Il devra surtout s'attacher à avoir un apport glucidique régulier et réparti de façon homogène dans la journée sans pour autant exclure d'aliments. Une régularité des apports glucidiques d'un jour à l'autre, pour un même repas, présente l'énorme avantage d'atténuer les fluctuations glycémiques postprandiales, de montrer une bonne maîtrise de l'évaluation de l'apport glucidique de chaque aliment et donc de permettre une meilleure calibration de la quantité d'insuline à prendre.

Il faut également évoquer le risque d'hypoglycémies consécutives, par exemple, à un effort physique intense non compensé, une injection d'insuline trop importante, un apport glucidique trop faible, un excès d'alcool ou bien une prise de médicaments de façon inadaptée. Dans ce cas, la meilleure réponse est l'absorption immédiate de 15 grammes de sucre à

absorption rapide. Cela représente 3 morceaux de sucre, 1 cuillère à soupe de miel ou de confiture, un verre de sodas ou 150 ml de jus de fruits, ou deux cuillères à soupe de sirop.

Si cette hypoglycémie arrive à distance du prochain repas, il peut être nécessaire de compléter cet apport par un apport de 15 grammes de sucre à absorption plus lente tel que du pain ou un fruit.

Un contrôle de la glycémie après chaque compensation est nécessaire pour éviter de basculer dans l'hyperglycémie.

L'alimentation doit rester normale en sucre (cela doit représenter environ 50% des apports caloriques journaliers) et associée à une injection d'insuline correspondante.

26) *Cours de nutrition de M. DESPORT*

4.2. Conseils pharmaceutiques associés

À la suite de la découverte d'une telle pathologie, le pharmacien doit expliquer à son patient diabétique certaines mesures afin d'accompagner au mieux le traitement.

Pour le diabète de type 1, la population concernée est un jeune adulte, un enfant, un adolescent ou le plus souvent ses parents. Ils vont, lors de la première dispensation d'insuline interroger le pharmacien sur de nombreux points.

Les questions posées concernent surtout des situations qui nécessitent des adaptations telles que sortie au restaurant, repas festif en famille ou avec des amis, prise occasionnelle d'alcool, activité physique plus intense qu'habituellement. La variable d'ajustement est toujours l'insuline.

Le message principal que nous devons délivrer doit être d'avoir une alimentation normale, équilibrée avec juste des contraintes spécifiques concernant les apports glucidiques. En effet, la ration glucidique doit être modérée et à peu près constante d'un jour à l'autre. Pour ce faire, aucun repas ne sera sauté et ils seront pris à heure régulière. Le patient devra s'intéresser à l'index glycémique des aliments pour éviter de consommer isolément ceux dont l'index glycémique est le plus élevé. Il faut avoir conscience qu'il est impossible, en pratique, de connaître l'index glycémique d'un repas et qu'afin de limiter celui-ci, on conseille de consommer des fibres végétales avec les féculents.

En effet, les fibres végétales, en ralentissant la vitesse d'absorption des aliments, font diminuer le retentissement sur la glycémie.

On privilégie ainsi les céréales complètes telles que riz, pâtes, pain ou les légumes secs en portion de 150 à 200 g une fois cuits avec des légumes cuits, ainsi que des légumes et fruits frais à volonté sauf pour les légumes et fruits les plus sucrés tel que betterave, carotte, choux de Bruxelles, pomme de terre en purée ou frites, céleri, pastèque, ananas, mangue, banane, et raisin.

La façon de cuire les aliments a également une incidence sur l'index glycémique. Plus les féculents et légumes sont cuits longtemps et plus cet index augmente. Donc il faut préférer la cuisson « al dente ».

D'autres catégories d'aliments sont à consommer avec modération ou à éviter. Il s'agit des produits industriels avec sucres ajoutés comme les viennoiseries, les gâteaux, les desserts lactés sucrés et aussi les graisses saturées comme la charcuterie, friture, crème fraîche, beurre (pas plus de 5 à 10 g), les boissons sucrées sauf en cas de malaise hypoglycémique, et l'alcool (pas plus de 1 à 2 verres de vin par jour).

Pour cuisiner plus léger, il faut préférer les cuissons-vapeur, à l'étouffée, en papillote, ou au court-bouillon.

À travers le schéma ci-dessous, on peut voir la complexité d'évaluation de cet index :

La classification ci-dessous n'est qu'indicative, car des variations individuelles notables peuvent être observées.

IG : index glycémique

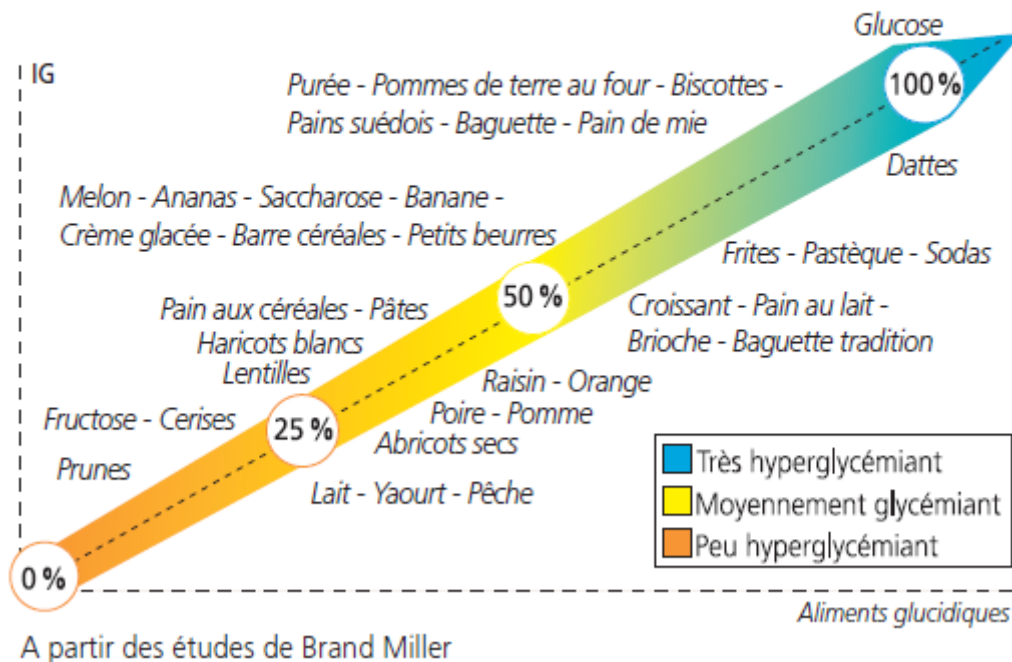


Figure II : Classification d'aliments courants en fonction de leur index glycémique

27) Novo Nordisk. *L'alimentation dans le diabète de type 2*. In : *Diabète.fr* [en ligne]. Disponible sur : http://www.diabete.fr/website/content/living-with-diabetes/vivre-avec-un-diabete-de-type-2/une_nourriture_saine.aspx (consultée le 16/09/11)

De plus, comme nous le verrons de façon plus détaillée dans le chapitre « Prise en charge thérapeutique », il existe une assistance médicale, via un site web appelé DIABEO, qui propose, en fonction de l'activité sportive à venir ou du repas choisi, une quantité d'insuline à injecter.

Pour les diabétiques de type II qui ne sont pas en surpoids, les règles diététiques de base sont peu différentes que celles précédemment énoncées pour le diabète de type I.

En effet, les patients pensent souvent que puisqu'ils ont une glycémie trop élevée, ils devront s'abstenir de manger des produits sucrés. Or, le lien entre la glycémie et la prise alimentaire de sucres n'est pas linéaire car d'autres nutriments l'influencent.

Selon les connaissances du patient, nous pourrions détailler plus ou moins les explications sur les glucides.

Auparavant, on classait les sucres selon 2 catégories :

- les rapides : sensés se composer de ceux ayant peu de molécules comme le glucose, le saccharose, le lactose, ou le fructose ;

- les lents : à longues chaînes d'oses tel l'amidon.

Or, le fructose des fruits, par exemple, met plus de temps à être assimilé que l'amidon raffiné qui se comporte comme un sucre rapide.

On a donc calculé, pour les différents aliments, un index glycémique qui correspond à sa vitesse d'assimilation et à son impact sur la hausse de la glycémie.

Dans la pratique, cette notion s'avère peu utilisable sauf si l'aliment est consommé seul.

Nous devons donc surtout mettre en garde les patients vis-à-vis des sucres ajoutés et leur faire comprendre qu'ils ne doivent pas réduire leur consommation de fruits et de légumes frais sauf les exceptions citées ci-dessus. Les boissons sucrées sont aussi à éviter (1 litre de coca-cola contient l'équivalent de 27 morceaux de sucres et il y a 6 morceaux dans une canette). Le soda le plus sucré est le Schweppes (pour masquer l'amertume). Par contre, consommer parfois un soda light n'est pas interdit.

Globalement, la ration alimentaire devra apporter 50 à 60% de glucides répartis entre les différents repas et plutôt aux alentours de 45% pour un diabétique en surpoids.

La ration glucidique peut par exemple se répartir ainsi :

- 2 à 3 tranches de pains complets ou aux céréales le matin

- 1 part de crudités en entrée, des légumes cuits à volonté accompagnant la viande ou le poisson le midi ;

- au diner, un potage ou une salade suivant la saison, une part de 150 à 200 g de riz cuits ou basmati dont l'index glycémique est plus bas que le riz blanc ou 1 à 2 tranches de pain complet et un fruit frais.

Le plus souvent, vient s'ajouter au diabète de type 2, un surpoids ou une obésité. Le régime devra alors être plus restrictif mais il restera réaliste, et les conseils s'adapteront à la personne

selon son âge, son vécu, son contexte familial, social et religieux ce qui est important pour espérer une meilleure adhésion.

Il suffit le plus souvent d'inciter la personne à adopter un régime légèrement hypocalorique en diminuant les quantités habituellement consommées.

D'ailleurs, plutôt que de parler de régime, il sera plus judicieux d'employer l'expression de « équilibre alimentaire ».

Le but est d'obtenir un amaigrissement pérenne même modéré en sachant que 10% en moins sur 1 an est un excellent résultat mais 5% apporte déjà un bénéfice sur l'équilibre glycémique.

Si on a en face de nous une personne âgée, l'objectif ne pourra être que la stabilisation du poids.

On délivrera des conseils pratiques comme la réorganisation des repas (commencer par un aliment riche en eau comme la soupe ou des crudités. Ne consommer qu'un féculent par repas donc si il y a du riz au menu on ne mange pas de pain, éviter le grignotage. On rappelle qu'il ne faut pas sauter de repas car c'est le meilleur moyen de prendre du poids car au repas suivant l'organisme va absorber et stocker le maximum d'énergie sous forme de graisse pour compenser. Fuir les apéritifs comme l'alcool accompagné des traditionnelles cacahuètes (1 g d'alcool amène 7,4 Kcal et 1 g de lipides correspond à 9 Kcal). À titre d'exemple, 100 g de cacahuètes contient 600 à 700 Kcal.

Ce sont les lipides qui sont le plus caloriques, donc ce sont eux dont il faut réduire la ration surtout s'ils sont d'origine animale. C'est-à-dire les charcuteries, les fromages, la crème fraîche, le beurre.

Le chocolat doit se consommer avec modération y compris le chocolat dit de régime dans lequel on a enlevé du sucre mais ajouté du gras.

Il faut privilégier les acides gras mono- et poly-insaturés présents dans l'huile d'olive, le colza, les noix, les amandes et les poissons gras.

Pour le plaisir de certains, les aliments avec sucres ajoutés, viennoiseries, glaces, yaourts aromatisés sont autorisés très occasionnellement avec parcimonie et surtout à la fin d'un repas riche en fibres végétales sachant que le fruit reste le meilleur dessert et qu'il amène en plus de nombreuses vitamines.

Pour résumer, de manière générale :

- les boissons : mieux vaut éviter les boissons sucrées telles que les sodas, les jus de fruits et les sirops sauf en cas d'hypoglycémie. La consommation de boissons alcoolisées est possible si elle est modérée et prise pendant les repas. Cependant, il faut faire attention aux alcools sucrés, comme la bière ou les vins cuits.
- les graisses : privilégier les bonnes graisses riches en oméga 3 (huile de colza, soja, olive...);
- les protéines : manger plus de poisson (environ 3 fois par semaine) car il contient de « bonnes graisses » qui préviennent les risques cardio-vasculaires ;
- les produits laitiers : varier tous les fromages mais contrôler la quantité (30 g par jour sont suffisants) ;
- les fruits : ils sont riches en fibres et vitamines, et font peu monter la glycémie. 2 à 3 fruits par jour sont recommandés ;
- les légumes : manger beaucoup de légumes car ils sont riches en fibres, ils ralentissent l'absorption des féculents et font donc moins monter la glycémie post-prandiale ;
- penser aux légumes secs : lentilles, haricots rouges, flageolets...
- manger du pain et des féculents à chaque repas.

Tableau VI : Règles alimentaires à suivre au quotidien

Les « mauvaises graisses » sont aussi dangereuses que les sucres
Beaucoup de légumes – Poisson plusieurs fois par semaine – viande OU fromage
Pain OU pommes de terre – frites pas plus d'une fois par semaine – éviter la charcuterie
Sauter un repas favorise le grignotage

28) PASSA P. *Glucides et santé : état des lieux, évaluation et recommandations*. In : *La documentation française [en ligne]*. Disponible sur <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000493/index.shtml> (consultée le 15/06/10)

- 29) Institut de veille sanitaire. Résultats portant sur l'information et la démarche éducative dans Entred-métropole 2007-2010. In : InVS [en ligne]. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_educative.htm (consultée le 08/07/10)
- 30) MASSEBOEUF N. Recommandations de bonnes pratiques. Education diététique du diabétique de type 2. In : ALFEDIAM. [en ligne]. Disponible sur http://www.alfediam.org/membres/recommandations/alimentation_dt2.pdf (consultée le 03/03/11)

4.3. Mise en place possible d'un programme diététique

On peut mettre en place, pour le patient diabétique, une prise en charge pluri-professionnelle dans le but d'aider le malade à atteindre des objectifs fixés au préalable. Ce groupe pluri-professionnel, dirigé ou pas par un diététicien, va créer un programme d'éducation personnalisé. En fonction des résultats du patient, il y aura une évolution du programme et donc de la prise en charge. L'ensemble de ces recommandations fournies par l'ALFEDIAM se trouve en annexe (A1).

On peut cependant rappeler les objectifs diététiques du patient selon l'ALFEDIAM paramédicale.

- Equilibrer son alimentation
 - Faire au moins trois repas par jour
 - Arrêter tout grignotage entre les repas
 - Manger peu de graisses
 - Manger suffisamment de glucides
 - Répartir les glucides entre les différents repas
 - Favoriser les glucides à index glycémique bas
 - Pouvoir consommer des produits sucrés sans excès
 - Éviter les boissons sucrés sauf en cas d'hypoglycémies
 - Consommer plutôt des édulcorants (tel que l'aspartame, la saccharine, auxquels on peut ajouter la récente stevia)
 - Manger des aliments riches en fibres (légumes et fruits à chaque repas)
 - Ne pas dépasser l'équivalent en alcool de deux verres de vin par jour

- Modifier son comportement alimentaire
 - Réorganiser ses repas
 - Détecter les évènements pouvant entraîner une perte de contrôle en lien avec l'alimentation et les émotions
 - Interpréter les résultats glycémiques et modifier l'alimentation si nécessaire
 - Élaborer des stratégies personnelles afin de diminuer, différer ou supprimer les écarts
 - Élaborer des stratégies pour des situations particulières (repas de famille, restaurants,...)
- Restructurer ses croyances et ses représentations
 - Discuter les croyances alimentaires qu'il peut avoir
 - Repérer ses pensées automatiques négatives
 - Accommoder et nuancer les pensées et attitudes négatives
 - Apprendre à faire face à des émotions autrement qu'en mangeant
 - Éviter les pensées du type « tout ou rien », les affirmations catégoriques, les généralisations abusives.

4.4. Quelques récentes études

À Orlando, en Floride, a eu lieu du 25 au 29 juin 2010 le 70^{ème} congrès de l'ADA (American Diabetes Association). Ce symposium n'a pas fait l'objet d'annonces de grandes nouveautés mais a permis d'approfondir de nombreux points dont certains ont été rassemblés par thème ci-après.

4.4.1. Prise de poids sous insuline

Il a mis en évidence une prise de poids durant la première année du traitement par insuline dans le diabète de type 2 dont il serait bon de faire part aux patients afin de les préparer au mieux à cette conséquence et diminuer ainsi le risque de diminution de l'observance du traitement chez certains.

31) *American Diabetes Association (Opus 7 ; abstract 40 ; 2010 ; Orlando). MIELE L. et al. Body weight increase during the first year of insulin treatment in patients with type 2 diabetes melitus : a systemic review and meta-analysis of different insulin regimens*

4.4.2. Les édulcorants et la grossesse

Selon deux études relayées par le Réseau Environnement Santé (appelé RES), les boissons "light" et l'aspartame seraient dangereux pour les femmes enceintes. Ces études montrent que les édulcorants chimiques provoqueraient des naissances avant terme chez les femmes et des cancers chez les souris mâles.

L'étude conduite par Thorhallur Halldorsson sur près de 60000 Danoises enceintes, parue fin 2010 dans *l'American Journal of Clinical Nutrition*, mentionne que : « *La consommation d'au moins une boisson gazeuse contenant un édulcorant augmente en moyenne de 38% les risques de naissance avant terme. L'augmentation des risques est de 27% si l'on n'en boit qu'une par jour, 35% si l'on en boit 2 ou 3, 78% quand c'est plus de 4...* ».

Il est à noter que « *l'impact est moindre avec les boissons non gazeuses, l'augmentation du risque allant de 11 à 29%. Il est vrai qu'elles comportent, selon les chercheurs, 2 à 3 fois moins des deux édulcorants principaux (aspartame surtout et acésulfame-K, parfois associé) que les boissons gazeuses, étant en revanche plus riches en cyclamate et saccharine* ».

Laurent Chevallier, médecin nutritionniste au CHU de Montpellier et responsable de la commission alimentation au RES, déclare que « *ce ne sont pas des produits anodins. (...). Il s'étonne de l'absence de mesures préventives chez la femme enceinte en présence d'études montrant des effets néfastes.*

Une étude du chercheur italien Morando Soffritti, de l'Institut Ramazzini de recherche en cancérologie environnementale [publiée dans *l'American Journal of Industrial Medicine*], corrobore, quant à elle, deux études antérieures menées sur les impacts de l'aspartame chez les rats ».

L'équipe italienne a déclaré: « *Cet édulcorant élève les risques de cancers du foie et du poumon chez 240 souris mâles, exposées de la gestation à la mort.* » En revanche, ces risques n'apparaissent pas augmentés chez les femelles.

Il faut cependant rappeler qu'en 2009, l'EFSA, l'Autorité européenne de sécurité alimentaire, a contesté la méthodologie des études antérieures conduites par le Dr Soffritti, et estimé que

rien n'indiquait « un quelconque potentiel génotoxique ou carcinogène après exposition in utero ».

Pour le RES, ces critiques ne sont pas fondées, et l'Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES) a indiqué qu'elle allait « *examiner sans délai ces nouvelles études en vue d'éventuelles recommandations aux autorités françaises et, le cas échéant, d'une saisine de l'EFSA* ».

On connaît désormais les conclusions de l'ANSES.

Elle a déclaré que « deux nouvelles études ne permettent pas de fonder d'éventuelles évolutions dans les recommandations de consommation des édulcorants ».

Elle ne recommande pas de baisser les doses journalières admissibles (DJA) de l'aspartame qui sont actuellement à 40 mg/kg de poids corporel/jour.

Concernant les études du Dr Soffritti, l'ANSES a mis en évidence la présence de biais méthodologiques tels que l'absence de reproductibilité de ces mesures et le fait que l'augmentation du risque de cancer n'intervient que chez les mâles.

32) *Le Monde*. Les boissons "light" et l'aspartame seraient dangereux pour les femmes enceintes [en ligne].

Disponible sur http://www.lemonde.fr/societe/article/2011/01/12/les-boissons-light-seraient-dangereuses-pour-les-femmes-enceintes_1464874_3224.html (consultée le 10/12/10)

Cet article vient nous rappeler que l'usage de certains édulcorants est loin d'être anodin, en particulier chez la femme enceinte et à fortiori si elle est diabétique.

Dans ce contexte, on peut imaginer la place que devrait prendre, dans les prochaines années, un nouvel édulcorant connu sous le nom de stevia.

La stevia est une plante amérindienne vivace de la famille des astéracées traditionnellement utilisée par les indiens Guarani du Paraguay dont le pouvoir sucrant est 300 fois supérieur à celui du saccharose. Les feuilles sont séchées et réduites en poudre. Elles permettent d'obtenir un extrait purifié à 97% de la molécule de rebaudioside A.

En juin 2008, le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) se prononce pour une autorisation définitive des steviol-glycosides comme édulcorant dans l'alimentation humaine. Le comité établit la dose journalière admissible (DJA) à 4 mg/kg et par jour, soit deux fois la DJA temporaire, puisque le facteur de sécurité supplémentaire a été retiré. Les

experts internationaux déclarent que les steviol-glycosides dérivés de *Stevia rebaudiana* sont absolument sans risque pour la santé humaine lorsqu'ils sont consommés en tant qu'édulcorants dans les produits allégés ou comme édulcorant de table.

Le 6 septembre 2009, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) légalise le rebaudioside A, poudre extraite de la *Stevia rebaudiana*, en tant qu'additif alimentaire. L'arrêté interministériel du 8 janvier 2010, publié le vendredi 15 janvier 2010 au Journal Officiel, les autorise comme édulcorant de table et permet notamment leur incorporation dans les produits minceurs (de type substituts de repas) et les préparations alimentaires de régime destinées à l'hôpital. L'arrêté augmente aussi sensiblement les quantités de stevia utilisables dans les préparations.

L'Autorité européenne de sécurité des aliments émet à son tour, le 14 avril 2010, un avis favorable pour l'utilisation des différents extraits purifiés de stevia, les glycosides de stéviols (stévioside, dulcoside A, rubusoside, steviolbioside, rébaudioside A, B, C, D, E et F), en tant qu'additifs alimentaires, et fixe une DJA pour ces glycosides de 4 mg/kg de poids corporel par jour.

Elle va donc petit à petit remplacer l'aspartame considéré comme potentiellement cancérigène. Cependant, il est bon de rappeler que nous manquons encore de recul pour évaluer avec certitude l'innocuité de ce produit et que, comme toute nouvelle molécule, avec l'augmentation du nombre de consommateurs et de la durée d'exposition, on augmente la possibilité de mettre à jour de nouveaux risques.

33) LAMOTTE C. *L'arme secrète de Coca-Cola et PepsiCo Stevia. Une petite plante bouleverse le monde de l'alimentaire.* In : *Le Point [en ligne].* Disponible sur http://www.lepoint.fr/economie/l-arme-secrete-de-coca-cola-et-pepsico-20-05-2010-1273837_28.php (consultée le 10/11/10)

4.4.3. L'intérêt du sport dans le diabète de type 2

Une étude américaine a comparé les effets sans restriction de calorie, chez des garçons obèses, d'exercice aérobie opposés à ceux issus de l'exercice en résistance sur le rapport muscle/graisse et la sensibilité à insuline *in vivo*.

Chez les jeunes obèses, l'effet de l'exercice régulier sur les réductions de résistance totale et abdominale de graisse à l'insuline ainsi que l'effet des différentes modalités d'exercice sur le

risque métabolique demeure inconnu.

Dans sa communication, le Dr S. LU (Pittsburgh, PA) a analysé chez des garçons obèses les effets d'exercices aérobies versus exercices en résistance sans restriction de calorie sur le rapport muscle/graisse et la sensibilité à l'insuline *in vivo*.

Vingt six garçons obèses, âgés de 12 à 18 ans avec un IMC d'environ 35 ($34,9 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$), ont été aléatoirement affectés à un des trois groupes pendant 3 mois : exercice aérobique, exercice en résistance ou un groupe-contrôle sans exercice.

Aucun changement significatif dans le poids corporel n'a été noté chez les groupes en exercice aérobique et en résistance comparé au groupe-contrôle chez lequel une augmentation de l'ordre de 4,4kg ($\pm 0,8 \text{ kg}$, $P < 0,05$) a été rapportée.

Or, des réductions significatives en graisse totale ont été observées dans les groupes d'exercice. Par conséquent, le rapport muscle/graisse a été augmenté dans les groupes d'exercice.

Comparé au groupe-contrôle, l'amélioration significative de la sensibilité à l'insuline a été observée dans les groupes aérobique (23.3%) et exercice en résistance (35.6%) sans différence intrinsèque. La diminution de la composition en graisse dans les deux groupes a été associée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline après seulement 3 mois d'exercice à raison de 3h par semaine.

Ces résultats suggèrent que 3 mois seulement d'exercice régulier sans restriction de calorie, permettent une diminution de la masse graisseuse, ainsi qu'une augmentation de la masse musculaire et de la sensibilité à l'insuline chez des garçons sédentaires, obèses, à haut risque. Ils redémontrent ainsi que l'activité physique doit faire partie de la thérapeutique de cette pathologie car la masse musculaire intervient dans le contrôle glycémique.

34) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). MOUKHLIS R. *Effets de l'exercice sans restriction de calorie sur le rapport muscle/graisse et la sensibilité à l'insuline in vivo chez des garçons obèses : une étude contrôlée randomisée.* In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur <http://www.diabeto.net/index.php> (consultée le 15/12/10)

4.4.4. La caféine : intérêt dans le DT1

Selon une étude menée en Angleterre auprès de 5 diabétiques de type 1 sportifs de haut niveau, une forte dose de caféine avant l'exercice permettrait de prévenir la survenue d'hypoglycémies. Chez les diabétiques de type 1, la glycémie chute après un exercice d'intensité modérée pendant plus de 20 minutes. L'expérience montre que l'ingestion de 5mg/kg de caféine réduit l'occurrence des hypoglycémies en augmentant la réponse catécholaminergique. Afin d'approfondir cette découverte, une étude est en cours sur un plus grand nombre de patients avec une dose moitié moins importante de caféine.

Au cours de ce symposium, il fut évoqué, entre autres, la prise de poids consécutive à la prise d'insuline, la controversée dangerosité de édulcorants de synthèse, l'arrivée d'un nouvel édulcorant, la stevia, issue d'une plante d'origine amérindienne et qui, pour l'instant, n'a pas d'effets néfastes connus.

Des conférences autour de l'activité physique ont eu lieu. Elles ont exposé l'intérêt du sport dans le diabète qui, en permettant une diminution de la masse grasseuse et une augmentation de la masse musculaire, permet une augmentation de la sensibilité à l'insuline dès 3 mois d'activité physique à raison de 3h/semaine sans régime associé. On a soulevé le possible intérêt de l'ingestion de caféine avant une activité physique afin de réduire le risque d'hypoglycémies consécutives à celle-ci grâce à une augmentation de la réponse catécholaminergique.

35) *Impact-santé. La caféine prévient les hypoglycémies des DT1 pendant l'exercice. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_congres/la_cafeine_previent_les_hypoglycemies_des_dt1_pendant_l_exercice/6/13570 (consultée le 12/08/10)*

5. L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

Pour la période 2007-2011, le ministère a mis en place un plan pluriannuel d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques qui prend la forme d'activités d'éducation thérapeutique.

En 2007-2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES) ont émis des recommandations rapportées dans le tableau suivant.

Tableau VII : Objectifs de l'éducation thérapeutique du patient

Compétences à acquérir par le patient au terme d'un programme d'éducation thérapeutique, quels que soient la maladie, la condition ou le lieu d'exercice	
Compétences	Objectifs spécifiques (exemples)
1. Faire connaître ses besoins, déterminer des buts en collaboration avec les soignants, informer son entourage	Exprimer ses besoins, ses valeurs, ses connaissances, ses projets, ses attentes, ses émotions (diagnostic éducatif)
2. Comprendre, s'expliquer	Comprendre son corps, sa maladie, s'expliquer la physiopathologie, les répercussions socio-familiales de la maladie, s'expliquer les principes du traitement
3. Repérer, analyser, mesurer	Repérer des signes d'alerte des symptômes précoces, analyser une situation à risque, des résultats d'examen. Mesurer sa glycémie, sa tension artérielle, son débit respiratoire de pointe...
4. Faire face, décider...	Connaître, appliquer la conduite à tenir face à une crise (hypoglycémie, hyperglycémie, crise d'asthme...), décider dans l'urgence...
5. Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention	Ajuster le traitement, adapter les doses d'insuline. Réaliser un équilibre diététique sur la journée, la semaine. Prévenir les accidents, les crises. Aménager un environnement, un mode de vie favorables à sa santé (activité physique, gestion du stress...)
6. Pratiquer, faire	Pratiquer les techniques (injection d'insuline, auto-contrôle glycémique, spray, chambre d'inhalation, peak flow). Pratiquer les gestes (respiration, auto-examen des œdèmes, prise de pouls...). Pratiquer des gestes d'urgence
7. Adapter, réajuster	Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse...). Réajuster un traitement ou une diététique. Intégrer les nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie
8. Utiliser les ressources du système de soins. Faire valoir ses droits	Savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile. Faire valoir des droits (travail, école, assurances...). Participer à la vie des associations de patients...

36) CHARBONNEL B., BERTRAND D., SAOUT M. et al. *Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient*. In : *sante.gouv.fr*. [en ligne]. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf (consulté le 08/06/10)

Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique est réaffirmé dans l'article L-5125-1-1 du code de santé publique sous la forme : « dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients. »

Un rapport présenté par Roselyne Bachelot, ministre de la santé au moment de cette présentation, intitulé « Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient » propose une définition de l'ETP :

« L'éducation thérapeutique s'entend comme un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins. Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'évènements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événement intercurrents,...) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable par lui (Recommandation n°1).

Ainsi, l'éducation thérapeutique *stricto sensu* se distingue de l'accompagnement du malade, défini comme un processus externe veillant à soutenir le patient et son entourage, y compris dans le cas d'un accompagnement pour une bonne observance des traitements. Par ailleurs, l'éducation thérapeutique partage avec l'éducation pour la santé des objectifs et des outils qui, loin de les opposer, concourent, sur des temps et des champs différents, au développement des politiques de promotion de la santé. »

Ce même rapport précise que l'éducation thérapeutique du patient devra être reconnue légalement pour toute personne atteinte d'une maladie chronique et dont l'état le nécessite. Cette éducation thérapeutique du patient devra être intégrée dans un plan de soins coordonnés. Seul le patient peut choisir d'entrer ou de sortir du programme d'ETP à tout moment.

La pratique de l'éducation thérapeutique du patient devra s'appuyer sur des compétences nouvelles (incluant la validation des acquis de l'expérience), à acquérir par un professionnel de santé.

L'ETP nécessite une formation spécifique et agréée pour tout professionnel de santé qui souhaiterait l'exercer.

Les programmes d'ETP seront évalués et financés par les ARS.

37) CHARBONNEL B., BERTRAND D., SAOUT M. et al. *Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient*. In : *sante.gouv.fr*. [en ligne]. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf (consulté le 08/06/10)

5.1. Sophia

Il s'agit du service d'accompagnement de l'Assurance-Maladie, lancé en 2007 pour les malades chroniques, couvrant pour l'instant 19 départements qui entrent dans le cadre du plan ministériel 2007-2011. Il a pour but de les aider à mieux vivre avec leur maladie et prévenir les complications. Il s'adresse aux personnes de plus de 18 ans diabétiques (de type 1 ou 2) pris en charge dans le cadre d'une Affection de longue durée (ALD) dans l'un des départements pilotes.

L'objectif est d'offrir, en plus d'un certain nombre d'outils, notamment de livrets thématiques, un soutien téléphonique au patient. Les conseillers évoquent des sujets très divers mais tous ciblés autour du diabète et personnalisés à chacun tels que l'alimentation, l'activité physique, le suivi des examens, les complications, les facteurs de risque...

Cependant, la plupart du temps, ce sont les conseillers qui contactent les patients et non l'inverse.

L'objectif est de limiter les risques de complications liés au diabète ou leur aggravation.

« Ce service a pour but d'aider les personnes ayant un diabète à adapter leur comportement et leurs habitudes face au diabète afin de mieux vivre au quotidien avec celui-ci :

- en les aidant à devenir acteur de leur santé avec des conseils concrets (alimentation, activité physique, etc.) pour qu'ils mettent à profit les recommandations de leur médecin-traitant et des autres professionnels de santé qui les suivent pour leur diabète ;
- en leur permettant d'être orientés vers les services adaptés (médecins spécialistes, maisons du diabète, réseaux de santé) quand ils en ont besoin et en accord avec leur médecin-traitant afin d'améliorer l'accès pour les patients diabétiques aux offres de soins locales et régionales. »

Les adhérents ont accès à :

- des infirmiers - conseillers en santé pour les soutenir, par téléphone, et les aider à trouver des solutions concrètes pour mieux vivre au quotidien avec le diabète ;
- de l'information pour leur rappeler comment agir sur la maladie ;
- des outils pratiques pour les aider à devenir acteur de leur santé.

Pour adhérer à Sophia, les patients concernés sont directement contactés, par courrier, par l'Assurance-Maladie à laquelle ils devront retourner le bulletin d'adhésion.

Sophia est un service pour l'instant gratuit qui n'a pas d'incidence sur le niveau de remboursement des patients. Ils peuvent rejoindre ou quitter le service dès qu'ils le souhaitent. L'accompagnement se fait exclusivement par courrier et par téléphone. Il n'y a pas de rendez-vous au domicile du patient.

C'est le médecin-traitant qui assure le suivi médical, en lien avec les autres professionnels de santé (diabétologues...) amenés à participer à ce suivi.

Le médecin-traitant, préalablement informé de l'accompagnement prévu, coordonne les soins et la prise en charge de son patient diabétique.

Chaque année, il renseigne un questionnaire relatif à l'état de santé de ses patients avec l'accord de ces derniers. Ces informations permettent d'évaluer l'efficacité du service. Leur confidentialité ainsi que le respect du secret médical sont garantis par l'Assurance-Maladie.

Le service Sophia se place sous la responsabilité des médecins.

61% des adhérents estiment que les informations transmises par Sophia sont utiles. En revanche, seule la moitié d'entre eux considèrent qu'elles sont faciles à mettre en œuvre et 45% attendent une aide plus concrète.

Les premiers résultats de ce programme confirment son intérêt puisque, par rapport à un groupe-témoin, les adhérents à ce programme pratiquent plus fréquemment les examens recommandés dans le suivi du diabète : consultation ophtalmologique, électrocardiogramme, dosages sanguins...

L'HbA_{1c} a baissé de façon plus importante dans la population « Sophia » que dans le groupe-témoin. D'autres facteurs ont également une évolution plus favorable.

Actuellement, 180 000 patients en bénéficient et avec les 8 derniers départements ajoutés très prochainement au programme (portant leur nombre à 19), ce sont 420 000 patients qui pourront en bénéficier.

38) Assurance-Maladie. SOPHIA. [en ligne]. Disponible sur <http://www.sophia-infoservice.fr/> (consultée le 12/12/10)

39) FRICHET L. Diabète : les succès du suivi téléphonique. In : Mediscoop [en ligne]. Disponible sur : http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=newsletter_mediscoop&from=accueil (consultée le 10/11/10)

40) TRANTHIMY L. Diabète : Sophia s'étend à huit nouveaux départements. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_actualites/diabete_sophia_s_etend_a_huit_nouveaux_departements/1/15161 (consultée le 01/12/10)

5.2. DIABEO, logiciel de télémédecine

Dans la prise en charge du patient diabétique de type I, une grande avancée de ces dernières années est la mise en place d'un site de télémédecine appelé DIABEO qui permet d'avoir un suivi à distance des patients grâce à une consultation téléphonique ou à l'enregistrement des données glycémiques des patients que les médecins peuvent ainsi exploiter afin de suivre au mieux chaque patient et le rappeler à l'ordre si nécessaire.

En pratique, DIABEO est constitué d'un portail web médecin, d'un portail web patient, et d'un logiciel mobile pour téléphones portables de nouvelle génération (smartphones).

L'application MOBILE : elle est adaptée pour les téléphones portables de type Pocket PC (sous Windows Mobile).

Elle permet de proposer la dose d'insuline nécessaire en fonction du repas à venir, ou de l'activité sportive envisagée de façon simple et rapide suite aux calibrages des données par l'équipe médicale.

Elle peut aussi être utilisée dans le cas d'un plan alimentaire fixe et permet, à l'aide d'algorithmes calibrés pour le patient, d'ajuster aussi bien les doses d'insuline rapide que celles d'insuline basale.

Les données quotidiennes du suivi du patient (glycémie, doses d'insuline...) sont enregistrées et peuvent être transmises régulièrement à l'équipe soignante par la connexion mobile (GPRS) du terminal.

Le portail web médecin permet aux services de diabétologie d'effectuer un meilleur suivi à distance des patients, notamment dans le cadre de consultations téléphoniques en prolongement de consultations physiques.

En effet, le patient, en synchronisant son application MOBILE avec le serveur web du site, met à disposition de son diabétologue en temps réel l'ensemble des données de son carnet de suivi électronique.

Ce système permet d'améliorer la qualité des soins, et l'observance du traitement. De plus, il procure un sentiment de sécurité accru, tout en contribuant à la recherche biomédicale grâce à sa base de données.

L'application web patient permet aux patients de visualiser de manière complète leur carnet de suivi et leur profil de traitement. Ils peuvent également trouver des outils complémentaires pour le suivi de leur diabète que ce soit en terme de documentations, ou de possibilité d'échanges d'expérience entre utilisateurs de ce service.

À l'heure actuelle, DIABEO est mis à disposition des diabétiques de type 1 suite à l'obtention de résultats positifs au cours des différentes études menées (étude de faisabilité PDAPhone 1 - étude d'efficacité PDAPhone2 et enfin étude multicentrique de supériorité TELEDIAB1 - présentées le 22 Septembre 2009). Ce service est parvenu à sa phase de pré-commercialisation : il est désormais mis à la disposition de tous les patients diabétiques de type 1 qui le souhaitent dans un cadre expérimental à large échelle.

Il ne bénéficie pas encore d'une prise en charge par la Sécurité Sociale, mais un dossier est à l'étude auprès du Ministère de la Santé dans le but de faire l'objet d'un remboursement par la sécurité sociale sous forme d'un forfait.

DIABEO est rentré dans une phase de bêta-test (c'est-à-dire la distribution publique d'une version "bêta" du produit avant sa mise sur le marché officielle) pour le tester auprès d'une population plus large, permettant notamment d'en évaluer les effets à long terme.

Aujourd'hui, pour accéder à DIABEO, les patients doivent se rapprocher d'un centre ou d'un médecin partenaire DIABEO muni d'un PDA-phone et accepter de participer au bêta-test en signant un consentement.

Les équipes soignantes, en faisant la demande, sont formées gratuitement.

L'annexe B1 concerne un article de la tribune sur ce logiciel.

41) *DIABEO [en ligne]. Disponible sur <http://www.diabeo.com/> (consultée le 10/03/11)*

5.3. Intérêt de la télémédecine dans les secteurs mal desservis

Une étude américaine s'est intéressée aux avantages et inconvénients de deux méthodes d'éducation thérapeutique afin d'évaluer l'avantage de l'utilisation de la télémédecine dans les secteurs mal desservis notamment par les transports. La méthode éducative directe (testée sur 39 patients) a été comparée à celle fournie par l'intermédiaire du système de téléconférences d'une clinique de santé rurale (27 patients). Le contrôle glycémique (par l'HbA_{1c}), la qualité de vie évaluée par le Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), la qualité de vie liée au diabète (par l'échelle PAID de problèmes liés au diabète) et le changement comportemental ont été analysés dans les deux groupes à 0, 3 et 6 mois.

Aucune différence entre le contrôle glycémique et la qualité de vie liée au diabète n'a été noté entre les deux groupes. La qualité de vie évaluée par le score DTSQ était significativement plus importante dans le groupe recevant des programmes éducatifs personnels ($p < 0.001$). Une majorité de patients suivis par l'intermédiaire de la télémédecine étaient très satisfaits par ce type d'intervention.

En conclusion, même si des études plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats, l'éducation thérapeutique du patient diabétique peut être faite par télémédecine dans les régions où la méthode éducative directe est difficilement disponible.

42) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). MOUKHLIS R. L'éducation thérapeutique du patient diabétique par télémédecine versus celle enseignée par programme éducatif. In : Diabeto.net. Disponible sur <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=4fda28635ccf749d59c3cbdf1917473d&from=date&date=20100627&page=> (consultée le 30/09/10)*

5.4. Qualité de l'information au patient

La découverte d'un diabète au cours d'une hospitalisation nécessite une stratégie éducative irréprochable pour que les messages essentiels soient bien compris et retenus.

La découverte d'une hyperglycémie (persistante) au cours d'une hospitalisation implique la mise en œuvre de mesures spécifiques dès la sortie sur la base des conseils prodigués au cours de cette hospitalisation. Des hospitaliers américains ont essayé de savoir ce qu'il restait de ces conseils au-delà du premier mois suivant la sortie. L'enquête a porté sur 60 patients de 50,3 ans d'âge moyen.

Seuls 92% se souvenaient qu'ils avaient une hyperglycémie. 73% avaient reçu des conseils nutritionnels formalisés mais seulement 28% s'en souvenaient. De même alors que 87% avaient reçu des conseils éducatifs précis, seulement 33% s'en souvenaient. 82% s'étaient vus prescrire de l'insuline à leur sortie d'hôpital mais 15% n'en gardaient que des notions imprécises. Sur les 60 patients, 32 ne savaient pas quelle valeur définissait un niveau de glycémie trop bas. 21 mettaient la barre en dessous de 0,85 g/L dont 2 en dessous de 0,50 g/L. En ce qui concerne des valeurs de glycémie trop hautes, seulement 2 n'en avaient aucune idée mais 22 mettaient la barre à 2,00 g/L dont 7 au dessus de 4,00 g/L. Bien que 67% d'entre eux aient reçus des instructions pour pratiquer des autocontrôles glycémiques, seulement 33% se souvenaient en avoir eu. Finalement, 93% des patients sortis avec un traitement par insuline avaient eu des explications techniques détaillées mais seulement 52% s'en souvenaient.

Ces résultats reflètent sans doute en partie le manque d'informations fournies par le système hospitalier mais aussi par le système ambulatoire. Or, ces informations conditionnent la réussite et l'efficacité du traitement à long terme.

Même si ces analyses mériteraient d'être réalisées à plus grande échelle et dans différents pays, elles permettent de rappeler l'importance de la qualité des informations fournies aux patients tant au niveau hospitalier qu'au niveau ambulatoire. Le pharmacien a, dans ce cadre, un rôle capital à jouer, rôle parfois négligé du fait de la certitude que le patient ait obtenu des informations suffisantes au niveau hospitalier. La redondance, dans ce cas, ne peut être que bénéfique.

43) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. La découverte d'un diabète au cours d'une hospitalisation nécessite une stratégie éducative irréprochable pour que les messages essentiels soient bien compris et retenus. In : Diabeto.net. Disponible sur <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=c949e8448562c8d1e1d4992786d752d1&from=date&date=20100627&page=> (consultée le 02/10/11)*

5.5. Les programmes d'apprentissage

Le décret d'application des programmes d'apprentissage sont parus au Journal Officiel du 2 septembre 2010. Il permet, sur demande de l'AFSSAPS ou de la commission européenne, la mise en place de ces programmes pour certains médicaments ayant déjà une AMM. Des professionnels de santé choisis à cet effet devront permettre aux patients qui le souhaitent d'« améliorer leur prise en charge médicale » et de mieux connaître leur traitement.

Dans ce but, il sera également mis à disposition un centre d'appels téléphoniques.

Le décret précise que tous les documents et les actes menés durant ces programmes devront respecter les recommandations de l'AFSSAPS et de l'HAS.

Les autorisations pour ces programmes sont délivrés pour des périodes de trois ans renouvelables.

44) *MOULUN AG. Education thérapeutique : le décret sur les programmes d'apprentissage publié. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_actualites/education_therapeutique_le_decret_sur_les_programmes_d_apprentissage_publie/9/13938 (consultée le 07/09/10)*

5.6. Les mesures de la glycémie et de l'insulinorésistance

5.6.1. Injection : règles de base et quelques nouveautés

Le derme a une épaisseur de 2 mm en moyenne. L'insuline, comme les analogues de la GLP-1, doit être injectée dans le tissu sous-cutané.

Dans le muscle, l'action de l'insuline est sept fois plus rapide et peut provoquer des hypoglycémies et des douleurs.

On peut piquer au niveau des bras, de l'abdomen, des fesses, et des cuisses en prenant en compte l'activité physique dans le choix de la zone d'injection. Il faut, en effet, éviter les zones où un muscle va être sollicité, car l'action de l'insuline pourrait en être modifiée.

Il existe d'importantes différences d'épaisseur du tissu sous-cutané entre homme et femme, d'un individu à l'autre et d'une zone d'injection à une autre. Comme le traitement est propre à chaque patient (type de diabète, rythme de vie...), il existe différentes longueurs d'aiguilles (4mm, 5mm, 8mm, 12.7mm) à adapter en fonction :

- du volume de traitement à injecter ;
- de l'épaisseur du tissu sous-cutané ;
- de la zone d'injection choisie ;
- de la technique d'injection utilisée.

Sur les bras et les cuisses, l'épaisseur du tissu sous-cutané est plus fine, le risque d'injection intramusculaire est plus grand.

La pratique du pli cutané n'est pas toujours aisée dans ces zones et doit être bien maîtrisée.

Pour les analogues du GLP-1, compte tenu du faible volume à injecter, une aiguille de 5mm ou de 4 mm peut être recommandée.

C'est pourquoi on peut signaler la sortie récente d'une aiguille de 4 mm sous le nom de « Aiguille BD Micro-Fine™ + 4mm x 0,23mm (32G) ».

Ce type d'aiguille possède la technologie « paroi fine » répondant à la norme NF ISO 9626/A1 pour mieux optimiser le débit de l'insuline à travers l'aiguille. Cette technologie consiste à diminuer l'épaisseur de la paroi de l'aiguille pour augmenter le diamètre interne sans augmenter le diamètre externe préservant ainsi le confort du patient tout en améliorant le

débit. Cela permet de diminuer la durée d'injection, la douleur et les saignements, le risque de fuite, et la force de pression.

45) *BD Medical. Choix de la zone d'injection. In : BD.com [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=14069> (consultée le 19/09/10)*

5.6.2. L'auto-surveillance glycémique (ASG)

5.6.2.1. Point de vue scientifique

Il s'agit de l'un des éléments principaux de la thérapeutique du diabète. Elle permet d'assurer au mieux le suivi et le maintien de l'équilibre glycémique et c'est pourquoi l'HAS a émis des recommandations intitulées « Indications et prescription d'une auto-surveillance glycémique chez un patient diabétique » fournies en annexe (C1). Elle est recommandée non seulement chez tous les patients traités par insuline, mais aussi chez ceux traités par insulinosécréteur (afin de rechercher ou de confirmer une hypoglycémie, et d'adapter alors la posologie), et chez ceux qui vont passer sous insuline à court ou moyen terme. L'autocontrôle du traitement oral du diabète reste discuté et fait l'objet d'une polémique depuis la fin de l'année 2010.

De plus en plus rapides et de plus en plus fiables, conçus avec un design très étudié, les lecteurs d'aujourd'hui nécessitent des quantités de sang infimes, prélevées à l'aide de stylos autopiqueurs moins douloureux et plus sûrs. Le prélèvement de sang capillaire ailleurs que sur le doigt, la mise en mémoire des mesures, les alarmes sonores en cas d'oubli des horaires ou l'absence de calibrage des lecteurs en fonction des réactifs font partie des améliorations de ces dernières années. Les fabricants proposent, en outre, toute une panoplie de services téléphoniques ou *via* internet ainsi que de nouveaux logiciels pour améliorer l'observance du traitement par le diabétique en lui faisant comprendre l'utilité de cette ASG.

Cela consiste en une mesure régulière de la glycémie capillaire. Les résultats de glycémie capillaire sont affichés par le lecteur de glycémie, soit en mg/dL (100 mg/dL = 1,00 g/L), soit en mmol/L. Cependant, il faut savoir qu'ils peuvent être jusqu'à 20% (en général, environ 12%) plus bas que ceux rendus par le laboratoire lors d'un prélèvement sur sang veineux [2]. L'ASG doit être systématique et pluriquotidienne dans le diabète de type 1, et limitée à certains patients, en fonction des situations cliniques, dans le diabète de type 2. Dans tous les cas, elle doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient [1].

Il existe quelques règles conditionnant la prise en charge par l'Assurance-Maladie :

- les lecteurs de glycémie doivent avoir un affichage limité à une seule unité de mesure (mg/dL ou mmol/L) et être garantis au moins 4 ans[3] ;
- chez l'adulte, un lecteur de glycémie est pris en charge dans le cadre du remboursement tous les 4 ans alors que chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), deux lecteurs sont pris en charge tous les 4 ans, afin d'être disponible en double, au domicile et à l'école, pour éviter tout manque dans la surveillance glycémique [1] ;
- de nouvelles conditions se sont ajoutées à celles-ci depuis 2010. Elles concernent le nombre de bandelettes remboursées. Un arrêté du 30 décembre 2009, publié au Journal Officiel du 12 janvier 2010, a précisé les conditions de prise en charge des dispositifs d'auto-surveillance [3]. Si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection d'insuline par jour : au moins 4 mesures/jour ; si l'insulinothérapie comprend une seule injection d'insuline par jour : 2 à 4 mesures/jour.

Cet arrêté actuellement en vigueur est susceptible d'être remis en cause en 2011. En effet, en raison de la part des remboursements versés par l'Assurance-Maladie pour le matériel d'autocontrôle glycémique (essentiellement la part due aux bandelettes) [5], le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) pour 2011, actuellement en cours d'examen, prévoit une modification du remboursement de l'auto-surveillance glycémique chez les patients non insulino-traités, instaurant un forfait de remboursement à 100% sur la base d'une seule bandelette d'autotest par jour.

En effet, le gouvernement a annoncé en novembre 2010, parmi ces mesures d'économie intégrées à l'ONDAM, la mise en place d'un forfait pour la prise en charge des bandelettes pour diabétique de type 2 non insulino-dépendant limitant le nombre de bandelettes prises en charge à 200 par an. Les modalités de ce forfait devaient être fournies par la HAS.

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS), qui fait partie de la HAS a rendu un avis sur le projet de modification des conditions de prise en charge des dispositifs d'ASG.

Jusqu'à présent, pour les diabétiques de type 2 non insulino-traités, le remboursement variait de deux dispositifs par semaine à deux par jour (pour respectivement : les patients traités par insulinosécréteurs, et pour les patients pour lesquels était recherchée une amélioration de l'équilibre glycémique).

Le projet de modification du remboursement des lecteurs de glycémie reprend les mêmes indications mais propose de limiter la prise en charge des bandelettes d'ASG à 200 par an

pour les diabétiques non insulino-traités. Pour la CNEDIMTS, l'auto-surveillance ne doit pas être systématique, mais « aucun argument scientifique ne permet de justifier le seuil proposé de 200 bandelettes par an ».

La commission précise qu'il faut éviter de prescrire dès la première visite pour une durée d'un an, « le prescripteur devant au contraire évaluer périodiquement le besoin d'ASG de chaque patient ». De plus, la commission a déclaré que, dans les cas où une consommation de bandelettes au-delà du seuil serait médicalement justifiée, il est important de pouvoir les rembourser pour permettre un accès aux soins à ces patients particuliers.

La CNEDIMTS préconise de préciser les médicaments insulinosécréteurs en ajoutant « sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres traitements antidiabétiques ». Pour l'indication d'éducation, cette limitation revient à exclure du remboursement des bandelettes les patients traités avec les autres antidiabétiques et notamment la metformine. Or, le besoin d'ASG n'est pas lié au type de traitement», indique l'avis.

La HAS précise que les indications de l'ASG feront l'objet d'une recommandation de bonnes pratiques professionnelles, intégrée dans la recommandation intitulée « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 », inscrite à son programme de travail.

Depuis l'arrêté du 25 février 2011 publié au journal officiel du 27 février 2011, pour ces patients diabétiques non insulino-traités, seules 200 bandelettes sont remboursées par an.

Cependant, le médecin-prescripteur peut organiser l'ASG différemment, et dans ce cadre, les bandelettes seront toujours remboursées par l'Assurance-Maladie sur présentation d'une prescription médicale.

46) *Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. AVIS DE LA COMMISSION 8 février 2011 Produits : Dispositifs médicaux pour Autosurveillance et Autotraitement. In : Haute autorité de santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_et_autotraitement-08_fevrier_2011_3286_avis.pdf (consultée le 03/03/11)*

47) *BAGOUET V. et al. Diabète : la HAS ne soutient pas la limitation du remboursement à 200 bandelettes par an. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Pharmacie/_Pharmacie__Actualites/Diabete_-_la_HAS_ne_soutient_pas_la_limitation_du_remboursement_a_200_bandelettes_par_an_/9/16345 (consultée le 20/02/11)*

48) *Association française des diabétiques. PLFSS 2011, Les ballons de baudruche se dégonflent. In : AFD.asso.fr [en ligne]. Disponible sur <http://www.afd.asso.fr/actualites/plfss-2011-les-ballons-de-baudruche-se-degonflent-00986> (consultée le 11/10/10)*

5.6.2.2. Point de vue du public

Une intéressante étude, présentée lors du congrès de l'ADA 2010, a examiné le comportement des patients atteints de DT2 face à des résultats d'ASG anormaux et leur capacité à résoudre le problème.

Cette étude, comptant 640 patients à l'inclusion, s'est basée sur l'analyse des données du système de suivi ambulatoire de l'Association américaine des éducateurs en diabétologie (AADE) de huit programmes éducatifs. Les patients devaient compléter une échelle en trois points en indiquant :

- le nombre de fois où ils réalisaient l'ASG comme prévue
- ne la faisaient pas ou la faisaient plus tard que les horaires prévus
- s'ils modifiaient leur pratique et leur comportement à chaque fois qu'ils détectaient une glycémie capillaire trop basse et/ou trop élevée.

Un score total a été calculé pour chaque échelle complétée, les scores les plus élevés indiquant un meilleur suivi de l'ASG et une plus grande capacité à modifier leur comportement (prise alimentaire, activité physique ou autres mesures correctives) en cas de résultats anormaux.

86,7% de la cohorte éduquée ont répondu. Parmi eux, la moitié étaient des femmes de type caucasien, l'âge moyen était de 58,6 ans, le diagnostic de DT2 avait été porté depuis 7,7 ans en moyenne. Environ 75% d'entre eux faisaient au moins un autocontrôle par jour.

Lorsque la glycémie capillaire était trop élevée, 50% ne faisaient rien et seulement 26% corrigeaient l'hyperglycémie en modifiant leur comportement; lorsque la glycémie capillaire était trop basse, 68% ne faisaient rien et seulement 30% prenaient des mesures correctives suffisantes pour revenir dans une zone de glycémie adéquate dans la demi-heure qui suivait.

Les analyses ont montré une corrélation significative entre la pratique régulière de l'ASG recommandée et une plus grande capacité à réagir face à une hyper- et/ou hypoglycémie ($p < 0,01$ dans les deux cas); cette association persistait après ajustement sur l'âge, le sexe, le groupe ethnique, le niveau d'éducation et l'ancienneté du diabète ($p < 0,01$ dans les deux cas). Cette étude souligne l'importance d'inclure l'ASG, et les réactions à adopter en fonction des

résultats de l'ETP diabétique même si cette étude ne précise pas le mode de traitement des patients inclus.

Cependant, une autre étude, présentée lors du même congrès, a évalué les bénéfices de l'ASG dans le cadre d'un programme d'éducation intensive chez des DT2 non insulinotraités et n'ayant jamais pratiqué d'ASG[3].

Il y avait 63 DT2 à l'inclusion divisés en deux groupes nommés : ASG et contrôle.

À 6 mois, la baisse du taux d'HbA_{1c} est significativement supérieure dans le groupe ASG ($6,6 \pm 0,8\%$; groupe contrôle : $7,2 \pm 0,5\%$; différence entre les groupes : $- 0,7 \pm 0,2\%$; $p = 0,01$) et s'accompagne d'une amélioration significative des paramètres pondéraux dans le groupe ASG ($-1,5 \pm 2,0$ kg, $p = 0,0001$; circonférence abdominale : $-4,4 \pm 5,2$ cm, $p < 0,0001$) alors qu'aucune variation significative de ces paramètres n'est observée dans le groupe contrôle. Les auteurs prévoient de valider ces résultats par une étude plus importante, visant à évaluer la part respective de l'ASG et de l'ETP dans ces résultats.

Il est, néanmoins, d'ores et déjà admis que l'ASG doit être intégré dans l'ETP si ce n'est pas déjà fait.

Cependant, l'ASG n'est utile que si les patients ont été suffisamment formés. Ils doivent être capable de savoir quels sont les horaires-clés ainsi que les réponses à apporter en cas de résultats glycémiques hors valeurs souhaitées. Dans ce but intervient l'ETP inscrite dans la loi HPST afin de permettre aux patients atteints d'une maladie chronique telle que le diabète de s'autonomiser en leur donnant les moyens, par une ETP adéquate et de qualité, de gérer leur maladie au quotidien grâce aux traitements et aux outils qui leur sont prescrits.

49) Grimaldi A. L'autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 : faut-il revoir les recommandations ? *Médecine des maladies Métaboliques*, 2010, 4 (Suppl.1), p. 26-31

50) WANG J, ZBIGOR JC, MATTHEWS JT, et al. Self-monitoring of blood glucose is associated with problem-solving skills in hyperglycemia and hypoglycemia. *Diabetes*, 2010, 59(Suppl.1), A30 [Abstract 111-OR]

51) SAUVANET JP. Autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : l'importance de l'éducation du patient. In : *Diabeto.net*. [en ligne]. Disponible sur http://www.diabeto.net/index.php?pageID=d4ee724e2ac8b7352a536bdb6381529&id_categorie=1544&id_dossier=33&from=dossier (consultée le 01/02/11)

5.6.3. Les lecteurs de glycémie

5.6.3.1. Choix du bon lecteur

Pour pouvoir améliorer l'observance du patient grâce à l'ASG, il est nécessaire de lui fournir l'appareil qui lui permettra d'effectuer ces mesures dans les meilleures conditions. Chaque type de lecteur s'adresse à un type de patients en particulier :

- lecteurs rétro-éclairés : s'adressent aux personnes ayant des problèmes de vue modérés, donc, de manière générale, aux personnes âgées. Ils ont également des touches et des caractères assez gros (Contour TS®, One Touch Vita®, Optium Xceed®) ;
- lecteurs parlants : s'adressent aux personnes ayant des problèmes de vue importants pouvant aller jusqu'à la cécité (Senso Card Plus® Laboratoire Aximed, Vox® Laboratoire Oscare en langue française, arabe ou anglaise). Avec ces appareils, il n'y a pas de codage ;
- lecteurs avec bandelettes codées : ces appareils permettent de limiter les erreurs mais s'adressent à des personnes aptes à effectuer cette manipulation (Ascencia Brio®, One Touch Ultra Easy®, Accu-Chek Performa® et Performa nano®) ;
- il existe également d'autres critères à mettre en avant en fonction des attentes et des possibilités du patient tels que : la capacité à fonctionner dans une grande plage de températures, en haute altitude, une grande capacité de stockage des résultats glycémiques, la possibilité d'étudier les résultats grâce à des logiciels, un design élégant, une grande facilité de transport et de rangement...

Pour aider à faire un choix de lecteurs personnalisé à chaque patient, le site www.diamip.org met à jour une liste non exhaustive sous forme de tableaux des principaux lecteurs et des logiciels qui s'y rattachent en indiquant pour chacun les principales caractéristiques. Ces tableaux se trouvent en annexe (D1).

Les logiciels qui accompagnent les lecteurs prennent une place de plus en plus importante dans l'ETP. Ils permettent de lire et de traiter les informations contenues dans les lecteurs de glycémie et les pompes à insuline afin que le pharmacien ou le médecin-traitant puisse discuter avec son patient des éventuelles améliorations à apporter à son hygiène alimentaire et à son traitement.

On peut ainsi récupérer les rapports de données glycémiques et de la pompe, analyser les glycémies pré- et post-prandiales, visualiser sur un même graphique les données du lecteur de glycémie et de la pompe à insuline ainsi que d'autres informations (les exemples de ces

graphiques sont fournis en annexe (E1). Cela permet d'assurer un suivi journalier et hebdomadaire.

C'est notamment le cas des lecteurs Accu-Chek® et de son accessoire, nécessaire à la lecture des informations, appelé Smart Pix.

52) LABERTONIE M. *Aider le patient diabétique à choisir son lecteur de glycémie. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_fiches_conseil/aider_le_patient_diabetique_a_choisir_son_lecteur_de_glycemie/12/15617 (consultée le 02/02/11)*

5.6.3.2. Nouvelles technologies

- Nouvelle prise de mesure

Les deux techniques actuellement utilisées reposent sur l'électrochimie avec mesure ampérométrique, ou mesure colorimétrique avec lecture photométrique. La mesure ampérométrique repose sur une enzyme (la glucose-oxydase ou la glucose-déshydrogénase) contenue dans une électrode, permettant une double réaction, l'oxydation du glucose et la réduction du ferricyanure transporteur d'électron, induisant un courant électrique directement proportionnel à la quantité de glucose. Pour certains lecteurs, une double mesure de la glycémie est réalisée. La mesure photométrique est basée sur la quantité de lumière réfléchiée à la surface de la bandelette qui est proportionnelle à la glycémie. Notons également l'insertion d'une nouvelle technique dans un lecteur de glycémie, permettant la mesure de la cétonémie.

Cependant, il ne faut pas oublier que de nombreux facteurs peuvent fausser le résultat de la glycémie :

- des facteurs liés à l'échantillon : en effet, la valeur de l'hématocrite varie d'un individu à l'autre et selon l'heure de la journée, et peut aussi être influencée par la prise de médicaments ou de compléments alimentaires.

Ainsi des concentrations sanguines anormalement élevées en paracétamol, salicylates, acide ascorbique, xylose, peuvent engendrer des résultats de glycémie surestimés. D'autres interférences sont directement liées à la technique de dosage. Les lecteurs utilisant la glucose-oxydase présentent une interférence avec l'oxygène.

Tous les lecteurs utilisant l'enzyme GDHPQQ (pyrroloquinoline quinone glucose déshydrogénase ou test à la glucose-dye-oxydoréductase) présentent une interférence avec le maltose et le galactose, les polysaccharides ou les oligosaccharides contenus dans les solutions de perfusion. Le risque de surestimation des résultats de glycémie est donc très important.

Le maltose peut être présent en grande concentration dans le sang, soit par apport direct (préparations d'immunoglobulines), soit après métabolisation, par exemple de l'icodextrine (Extraneal® utilisé en dialyse péritonéale).

Pour ces lecteurs, la mention « ne pas utiliser en cas de dialyse péritonéale » est maintenant obligatoire.

L'utilisation de la FAD-GDH (Flavine Adénine Dinucléotide Glucose Deshydrogénase) évite les interférences avec le maltose et le galactose permettant l'usage en néonatalogie et en dialyse péritonéale.

D'autre part, l'hématocrite et la bilirubine sont des paramètres qui varient beaucoup en fonction de l'état physiologique ou pathologique du patient et peuvent constituer des interférences endogènes majeures ;

- le changement du site de prélèvement peut entraîner une variation de mesure ;
- des facteurs liés à l'environnement tels que l'altitude et la température ;
- des facteurs liés à la fabrication ou au stockage notamment des bandelettes.

De nouveaux lecteurs utilisent une technologie innovante appelée : électrochimie dynamique. Elle permet de lire dans le sang un plus large spectre d'informations que les méthodes électrochimiques classiques. Cette nouvelle méthode neutralise beaucoup de facteurs parasites qui altèrent souvent les résultats, contribuant ainsi à garantir la précision et la fiabilité des mesures de la glycémie.

C'est par exemple le cas des lecteurs de glycémie proposés par Sanofi-Aventis appelés BGStar® et iBGStar®.

De plus, le lecteur iBGStar® est un lecteur spécifiquement adapté pour iPhone, iPod et iPad. L'application iBGStar™ Diabetes Manager conçue spécifiquement permet une gestion plus facile des données, de même que leur transmission aux professionnels de santé.

Ceci sera certainement apprécié par de nombreux jeunes diabétiques (donc atteint de diabète de type 1) ce qui devrait contribuer à améliorer l'observance du traitement.

Les derniers lecteurs créés par les laboratoires se livrent bataille surtout sur leurs services associés. C'est le cas du nouveau lecteur OneTouch Verio® Pro (Lifescan) qui intègre une alerte sur les tendances à l'hypoglycémie et les tendances à l'hyperglycémie avant les repas. Le lecteur cherche automatiquement les hypoglycémies qui sont survenues sur les 5 derniers jours et sur la même tranche horaire. Pour la fonction « tendance Hyper », l'analyse des glycémies se fait uniquement sur les périodes avant les repas. Les seuils d'hypo et d'hyperglycémie sont définis de façon individuelle en accord avec l'équipe soignante.

Le nouveau lecteur des laboratoires Abbott intégrera un système « assistant bolus », le niveau « élaboré » de l'application permet de tenir compte de la glycémie instantanée, des glucides, de l'insuline résiduelle pour proposer une dose d'insuline.

En annexe (F1) se trouve une liste regroupant la plupart des lecteurs sur le marché en 2010.

- 53) *Impact-santé. Lecteurs de glycémie : quoi de neuf ? [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Mise_au_point/Lecteurs_de_glycemie_-_quoi_de_neuf_/16/17971 (consultée le 10/06/11)*
- 54) *BERNANOSE P. DIABÈTE : SANOFI lance 2 lecteurs de glycémie. In : Santé log [en ligne]. Disponible sur http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-diabegravete-sanofi-lance-2-lecteurs-de-glyceacutemie_3996_lirelasuite.htm (consultée le 29/09/10)*

- Technologie souvent connue sous la terminologie « no coding »

Avant son apparition, les lecteurs de glycémie avaient besoin d'une puce ou d'un code correspondant à un lot de bandelettes réactives pour se calibrer. C'était au patient de faire le nécessaire. Cet état de fait était source de difficultés et d'erreurs.

Désormais, grâce à cette technologie, les lecteurs pourront s'autocalibrer supprimant les erreurs qui pouvaient entraîner des surdosages ou des sousdosages. Cette technologie améliore donc la fiabilité et la qualité de l'autosurveillance.

De plus, cela diminue le nombre d'informations que doit assimiler le nouveau patient diabétique et cela permet au professionnel de santé et au patient de se concentrer sur des points plus importants.

- Nouvelle technique de dosage

Une équipe américaine (Californie) a mis au point une technique de dosage glycémique beaucoup plus rapide que le dosage enzymatique actuelle. Cette nouvelle méthode fait appel aux borates pour faire des dosages intravasculaires de la glycémie en continu. Elle a pour but d'être mise en place dans les unités de soins intensifs.

55) *Impact-santé. FACILITER L'AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE LA TECHNOLOGIE «NO CODING».*
In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_dossiers_medicaux/faciliter_1_autosurveillance_glycemique_la_technologie_no_coding_/10/3340 (consultée le 02/12/10).

Dans cette partie, a été évoqué le débat autour de l'autosurveillance glycémique pour les patients atteints de DT2, en particulier en ce qui concerne le nombre annuel de bandelettes de glycémie remboursables, mais aussi la possibilité de suivre de mieux en mieux l'évolution de son diabète grâce aux logiciels accompagnant les lecteurs de glycémie, une nouvelle technique de mesure pour les lecteurs de glycémie rendue plus précise par l'utilisation de l'électrochimie dynamique, de nouvelles fonctionnalités des lecteurs, de nouvelles bandelettes sans codage pour faciliter leur utilisation par les patients, et enfin la mise au point d'une technique de dosage de la glycémie en milieu hospitalier beaucoup plus rapide.

6. Les traitements

6.1. Rappel des principaux traitements « oraux »

Tableau VIII : Les modes d'action des principales classes thérapeutiques d'antidiabétiques

Classe	Mode d'action	Spécialités
Sulfamides hypoglycémiants, (insulino-sécréteurs)	Stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas EI : hypoglycémie	AMAREL® glimépiride DAONIL® glibenclamide DIAMICRON® gliclazide
Glinides (insulino-sécréteurs)	Stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas EI : hypoglycémie	NOVONORM® répaglinide
Biguanides (insulino-sensibilisateurs)	Diminuent la production hépatique du glucose	Metformine : GLUCOPHAGE® STAGID®
Glitazones (insulino-sensibilisateurs)	Réduisent l'insulinorésistance	ACTOS® pioglitazone AVANDIA® rosiglitazone
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Retardent l'absorption des sucres au niveau intestinal	GLUCOR® acarbose DIASTABOL® miglitol
Incrétinomimétiques : analogue de la GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1)	Reproduisent l'effet incrétine de la GLP1	BYETTA® exénatide (injectable)
Incrétinomimétiques : Inhibiteurs de DPP4 (DiPeptidyl-Peptidase 4)	Inhibent la dégradation du GLP1	Sitagliptine : JANUVIA® XELEVIA®

EI : effet indésirable

Tableau IX : Les principaux traitements antidiabétiques et leurs particularités

DCI	Présentation (spécialités, dosage)	Posologie adulte	Remarque
BIGUANIDE			
Metformine	Glucophage® Cp. 500 et 850 mg Cp. Séc. 1000mg Sachets 500, 850, et 1000mg	-Instauration à 500 ou 850 mg, 2 à 3 fois/j puis adaptation progressive (= a.p.) -Dose max : 3g/j	-Prise au cours d'un repas (limite les troubles digestifs) -Augmenter très progressivement les doses -Arrêter la metformine pendant 48h avant et après toute anesthésie générale
	Stagid® Cp. 700 mg	Instauration à 3cp/j puis adaptation progressive	-Respecter une fenêtre thérapeutique de 48h à partir de l'injection de produits de contraste iodés
SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS (Effet indésirable (=E.I) risque d'allergie)			
A durée d'action moyenne (6 à 12 h)			
Glipizide	Glibénèse®, Minidiab® Cp. séc. A 5 mg	-Initiation ½ cp 2 fois/j , puis a.p. -Dose max : 20 mg/j	Prise aux principaux repas
A durée d'action longue (12 à 24h)			
Glimépiride	Amarel® Cp. 1, 2, 3, et 4 mg	-Initiation 1 mg/j, puis a.p. (1 à 2 prises/j) -Dose max : 6mg/j	- Prise avant ou pendant le repas (1 ^{er} repas de la journée si prise unique)
Glibenclamide	Daonil® Cp. Séc 5 mg	½ à 3 cp/j en 1 à 3 prises	- Posologie d'instauration progressive - Prise avant les principaux repas
	Hémi-Daonil® Cp séc. 2,5 mg	½ à 3 cp/j en 1 à 3 prises	
	Daonil faible® Cp 1,25 mg	1 à 3 cp/j en 1 à 3 prises	
Metformine + glibenclamide	Glucovance® Cp 500/2,5 Cp 500/5 mg	-en substitution à une bithérapie à doses équivalentes -500/2,5 : max 6cp/j -500/5 : max 4 cp/j	prise au cours d'un repas
Glibornuride	Glutril® Cp séc. 25 mg	1 à 3 cp/j en 1 à 3 prises	- Posologie d'instauration progressive - Prises avant les repas

Gliclazide	Diamicron®	Cp 30 mg à libération modifiée	1 à 4 cp/j	Prise unique au cours du petit déjeuner
		Cp 80 mg	Initiation : 1 cp/j puis ajustement progressif	Prises aux repas
		Cp 60 mg à libération modifiée	Initiation : ½ cp/j puis jusqu'à 2 comprimés par jour, en une seule prise orale	Prise au moment du petit déjeuner
A durée d'action très longue (>24 h)				
Glipizide (forme LP)	Ozidia® Cp LP 5 et 10 mg		5 à 20 mg/j	-posologie d'instauration progressive -prise unique au petit déjeuner
Carbutamide	Glucidoral® Cp séc. 500mg		½ à 2 cp/j	-Ozidia® :contre-indiqué au-delà de 65 ans
GLINIDE				
Répaglinide	Novonorm®Cp 0.5,1 et 2mg		-Initiation : 0.5 mg/j puis a.p. -Dose max : 16 mg/j et 4 mg/prise	- Prise dans les 30 minutes précédant un repas
GLITAZONES				
Pioglitazone	Actos® Cp 15 et 30 mg		Initiation : 15 ou 30 mg/j en 1prise, puis a.p. jusqu'à 45 mg/j	- Prise indifférente par rapport aux repas
Metformine + pioglitazone	Competact® Cp 850/15 mg		1 cp matin et soir	- Prise au cours ou en fin de repas
Rosiglitazone	Avandia® Cp 2, 4 et 8 mg		4 mg/j en 1 à 2prises sur 8 semaines, puis a.p. jusqu'à 8 mg	Prises indifférentes par rapport aux repas - Supprimé en raison d'effets indésirables cardiovasculaires graves
Metformine + rosiglitazone	Avandamet® Cp 500/1, 500/2, 1000/2, 1000/4 mg		1000/2 mg 2 fois/j, puis a.p. à 1000/4 mg 2 fois/j si besoin (au bout de 2 mois)	Prise au cours ou en fin de repas - Supprimé en raison d'effets indésirables cardiovasculaires graves

INHIBITEURS DES ALPHAGLUCOSIDASES			
Acarbose	Glucor® Cp 50, Cp séc. 100 mg	Initiation : 50 mg 3fois/j pendant 6 à 8 semaines, puis 100 mg 3 fois/j	- Cp à croquer avec la première bouchée de nourriture ou avalés en début de repas
Miglitol	Diastabol® Cp50 et 100 mg	Initiation : 50 mg 3fois/j pendant 4 à 12 semaines, puis 100 mg 3 fois/j	
MEDICAMENTS DE LA VOIE DES INCRETINES			
Inhibiteurs de la DPP-4			
Sitagliptine	Januvia® Cp 100 mg	1 cp par jour	- en monothérapie lorsque la metformine est contre-indiquée ou qu'elle est mal tolérée chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime et l'exercice physique seuls - en bi ou trithérapie - indiquée en addition à l'insuline, avec ou sans metformine quand une dose stable d'insuline ne suffit pas pour obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
	Xelevia® Cp 100 mg		
Metformine + sitagliptine	Velmetia® Cp 50/1000 mg	Posologie adaptable selon les cas sans dépasser 100 mg/j	- 2 prises/jour au moment des repas
	Janumet® Cp 50/1000 mg		
Vildagliptine	Galvus® Cp 50 mg	+ metformine: 100 mg/j +glitazone : 100 mg/j +sulfamide: 50mg/j	Administration pendant ou en dehors des repas le matin et, si nécessaire le soir
Metformine + vildagliptine	Eucreas® Cp 50/1000 mg	Initiation : 50/850mg ou 50/1000mg 2 fois/j	-les prises se font matin et soir pendant ou juste après les repas
Saxagliptine	Onglyza®	Utilisé en bi- ou trithérapie à la dose de 5 mg/j	-la prise peut se faire à n'importe quel moment de la journée

Analogues GLP-1 (voie injectable : SC= sous-cutanée)			
Exenatide	Byetta® stylo inj. 5 et 10 µg	Initiation : 5µg 2 fois/j pendant 1 mois puis 10 µg 2 fois/j. Délai minimal de 6h entre 2 injections	Injection sous-cutanée matin (ou midi) et soir, dans l'heure précédant un repas
Liraglutide	Victoza® SC à 6mg/ml	Initiation : 0.6 mg/j puis 1.2 mg/j après une semaine de traitement puis 1.8 mg/j si nécessaire après une semaine de traitement	une prise/jour est nécessaire, indépendamment des repas mais à heure régulière avis de l'HAS en annexe H1

DCI : Dénomination internationale commune

56) VITAL DURAND D., LE JEUNNE C.. *Guide pratique des médicaments DOROSZ. Paris : Maloine, 2010, 1860 p.*

Les incrétines, arrivés récemment sur le marché, vont prendre une place importante sur le plan thérapeutique dans les années à venir. C'est pourquoi, on peut comparer le mode d'action, l'efficacité et les principales données des 2 types existant actuellement.

Le mode d'action est expliqué à travers le schéma ci-dessous :

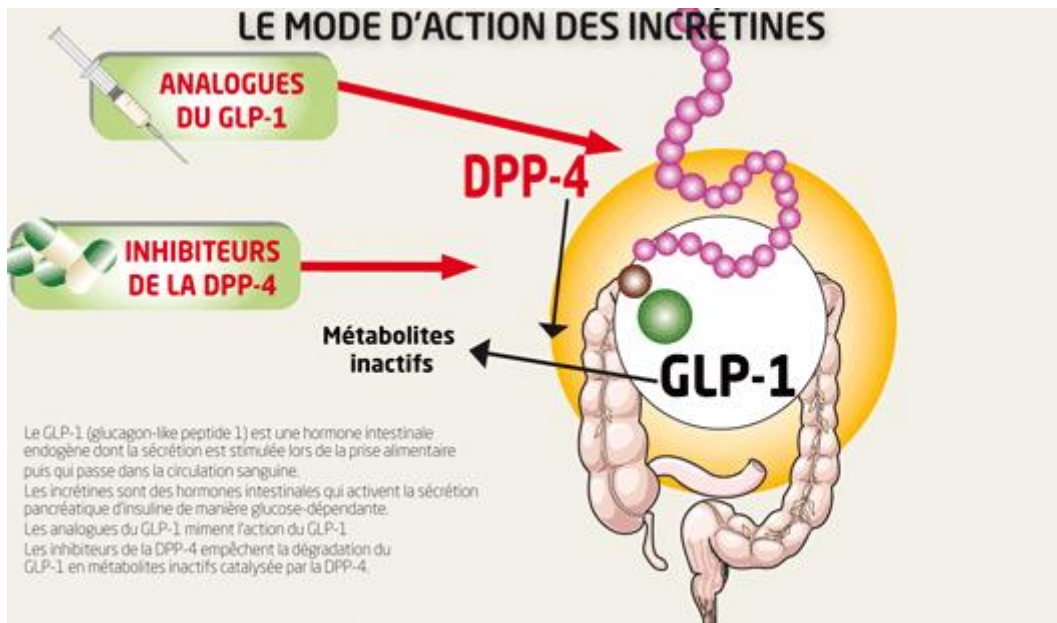


Figure III : Le mode d'action des incrétines

57) *Impact-santé. Les incrétines à l'honneur. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/les_incretines_a_l_honneur/6/13564 (consultée le 13/08/10)*

Les principales données comparatives des incrétines sont rassemblées dans le tableau ci-après.

Tableau X : Comparaison entre les deux classes thérapeutiques s'appuyant sur l'effet incrétine

	Inhibiteurs de la DPP-4		Agonistes des récepteurs du GLP-1	
Administration	Vildagliptine : per os, un cp de 50 mg 2 fois /j	Sitagliptine : per os, un cp de 100 mg 1/j	Exénatide : injection sous cutanée de 5 à 10 µg 2 fois/j	Liraglutide : injection sous cutanée de 1,2/1,8mg 1fois/j
Demi-vie	2,5h	12-14h	2,4h	11-15h
HbA _{1c} vs placebo	-0,7	-0,6 à -1	-0,8 à -1,1	-1 à -1,5
Poids	neutre		Perte de poids	
Pression systolique	neutre		Baisse de la pression artérielle systolique	
Vidange gastrique	neutre		Ralentissement de la vidange gastrique	
Hypoglycémie	Pas d'hypoglycémie sauf associée aux sulfamides		Pas d'hypoglycémie sauf associée aux sulfamides	
Tolérance	Pas d'effets indésirables majeurs		Nausées et troubles digestifs	

Les données concernant les agonistes du GLP-1 seront confirmés par des études commentées au chapitre 6.2.2.4 intitulé : l'exénatide.

Si la plupart des données de ce tableau vont dans le sens des analogues du GLP-1, il ne faut pas oublier que ces analogues ne sont actuellement disponibles que par voie injectable. Cet aspect très contraignant donne la préférence aux inhibiteurs de la DPP-4.

58) *Impact-santé. Les incrétines à l'honneur. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/les_incretines_a_l_honneur/6/13564 (consultée le 13/08/10)*

6.1.1. La metformine

6.1.1.1. Mécanisme d'action de la metformine

Alors que la metformine est utilisée dans le traitement du diabète depuis plus de 40 ans, son mode d'action était jusqu'alors méconnu. Une équipe de l'INSERM a désormais une réponse à apporter. Il y aurait un double mécanisme, à la fois à court terme et à long terme.

À court terme, la metformine inhibe la production de glucose hépatique en diminuant la synthèse d'ATP par les mitochondries.

En effet, l'organisme utilise l'ATP pour former du glucose au niveau hépatique.

La metformine exerce une action à long terme en activant une enzyme sensible aux variations de niveaux d'énergie dans la cellule : l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*). Selon l'équipe française, « l'activation de cette enzyme par la metformine améliorerait la stéatose hépatique », accumulation lipidique au niveau hépatique fréquemment associée au diabète de type 2. Cette seconde voie déclencherait une meilleure sensibilité à l'insuline, empêchant l'augmentation de la production hépatique de glucose.

Cette étude offre donc aussi des perspectives thérapeutiques inattendues dans le traitement de la stéatose hépatique.

59) ROSIER F. *Le mode d'action de la metformine est enfin compris*. In : *Impact-santé*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_-_Medecine/Le_mode_d_action_de_la_metformine_est_enfin_compris/1/13850 (consultée le 13/09/10)

6.1.1.2. Effets bénéfiques de la metformine

La metformine exerce un effet favorable sur le pronostic vital des diabétiques avec athérombose confirmée.

60) *American Diabetes Association*. (2010 ; Orlando). ROUSSEL R., *Nouvelles données sur la metformine*. In : *Diabeto.net* [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=42b12bec9ef2e97f3c994d7824d68a11&from=moteur_recherche&page=&combinaison=OR&id_auteur=7b63c2295920d59e052689a54cb91393&lmr=&rsa= (consultée le 10/08/10)

6.2. Des avancées importantes

6.2.1. Les glitazones

6.2.1.1. Rosiglitazone : effets controversés

L'étude Bari 2D, présentée lors du congrès de l'ADA, avait annoncé la non-responsabilité de la rosiglitazone dans l'augmentation du risque d'infarctus et de mortalité cardiovasculaire en s'appuyant sur une méta-analyse du Dr Steven Nissen publiée en 2007. Bari 2D est un essai clinique multicentrique portant sur des patients diabétiques atteints d'une pathologie cardiaque établie. Selon une analyse *a posteriori* présentée en 2010, les patients traités avec de la rosiglitazone ne présentent pas de sur-risque d'infarctus ni de mortalité. Néanmoins, deux études publiées respectivement dans le « JAMA » (Journal of the American Medical Association) et dans « Archives of Internal Medicine » ont conclu à une augmentation du risque cardiovasculaire. Celle parue dans « JAMA », réalisée par une équipe scientifique de la Food and Drugs Administration (FDA) a constaté une fréquence de risque d'évènements cardiaques supérieure avec la rosiglitazone qu'avec la pioglitazone. Celle parue dans « Archives of internal medicine » est une méta-analyse regroupant 56 essais cliniques incluant plus de 35 500 patients. Réalisée par le Dr Nissen, elle suggère que la rosiglitazone augmente le risque d'infarctus mais pas celui de décès suite à un événement cardiovasculaire.

61) *Impact-santé. La rosiglitazone continue de faire couler de l'encre. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_congres/la_rosiglitazone_continue_de_faire_couler_de_l_encre_/6/13575 (consultée le 15/07/10)*

Cependant, le comité des experts de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu, au vu de l'ensemble des données disponibles et après leur réévaluation en juillet 2010 par le CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use), que les bienfaits apportés par l'Avandia® n'étaient pas suffisants compte tenu des risques cardiovasculaires (augmentation des risques d'infarctus du myocarde et d'AVC) qu'il présentait .

Cette décision fait suite à une restriction de cette molécule vis-à-vis des patients cardiaques datant de 2008 .

On précise que la décision de l'EMA « a été transmise à la Commission européenne, à qui il revient de décider du retrait officiel de ce médicament. »

En attendant le retrait définitif, elle a recommandé aux médecins de ne plus le prescrire et de «réfléchir à des traitements alternatifs» avec les patients concernés. L'AFSSAPS s'est faite le relais de cette décision et a demandé aux médecins français d'en arrêter la prescription, et aux pharmaciens français d'orienter les patients vers leur médecin pour une réévaluation de leur traitement.

De plus, la FDA (Food and Drugs Administration) a pris une décision presque aussi stricte. Elle a choisi de restreindre très sévèrement l'usage de l'antidiabétique, sans aller toutefois jusqu'à totalement l'interdire. Elle a limité sa prescription aux seuls patients souffrant de diabète de type 2, et qui ne peuvent pas contrôler leur maladie avec les autres antidiabétiques existants .

Ces décisions répondent à des études publiées depuis 2007 qui ont montré que l'usage de l'Avandia® induisait un risque élevé de problèmes cardiovasculaires (y compris d'attaques cardiaques et cérébrales) pour les patients .

Cette double décision constitue un grave revers pour son fabricant, le laboratoire britannique GlaxoSmithKline qui avait toujours défendu son innocuité.

Les associations comprenant la rosiglitazone sont aussi concernées.

On peut penser que la pioglitazone sera, dans la mesure du possible, maintenue afin de pouvoir conserver cette classe thérapeutique et déposer de nouvelles molécules au sein de cette classe (voir le chapitre « 6.2.1.2. La pioglitazone » pour de récentes nouvelles).

En France, environ 110 000 patients sont traités par rosiglitazone, dont un tiers avec Avandia® et deux tiers par Avandamet®. L'AFSSAPS demande aux patients traités actuellement par un médicament contenant de la rosiglitazone de ne pas arrêter leur traitement sans avoir pris l'avis de leur médecin et de le consulter dans les prochaines semaines pour adapter leur traitement.

62) *Commentaires extraits du cours de Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud.*

6.2.1.2. La pioglitazone

La seule thiazolidine-dione sur la marché entre le 03 novembre 2010 et le 09 juin 2011 a également fait l'objet d'un exposé lors du congrès 2010 de l'ADA pour son rôle dans l'amélioration de la fonction des cellules β pancréatiques et de l'insulinosensibilité.

L'étude ACTNOW a montré que, à la dose journalière de 45 mg, cette molécule augmente l'insulinosensibilité (selon l'index d'insulinosensibilité de Matsuda permettant d'estimer la réponse insulinosécrétoire précoce) et diminue l'insulinorésistance.

Elle possède ainsi des qualités similaires à la rosiglitazone sans qu'on ait pu à ce jour lui imputer, quantitativement, les mêmes défauts. Bien au contraire, l'ensemble des essais randomisés multicentriques et des méta-analyses internationales ont démontré des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire.

Les études PROactive, CHICAGO et PERISCOPE abondent également dans ce sens. Il a été remarqué que cette molécule réduisait significativement le risque de mortalité, d'infarctus du myocarde et d'AVC des patients diabétiques ainsi que, plus particulièrement, chez les diabétiques coronariens et chez ceux déjà victimes d'un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC) ou en insuffisance rénale(étude PROactive). De plus, elle réduit l'athérosclérose chez les diabétiques de type 2 coronariens (CHICAGO et PERISCOPE).

Elle réduit les concentrations plasmatiques des particules de LDL (ainsi que leur taille) et des triglycérides (PROactive) et augmente le HDL-cholestérol (HDL = high density lipoprotein). Son effet sur les HDL est corrélé à la réduction de la progression de l'épaisseur intima-media carotidienne. Par ailleurs, elle améliore les marqueurs de la fonction endothéliale et a un effet favorable sur la pression artérielle.

Les résultats de l'étude GLAI montrent plus de trois fois moins d'accidents cardiovasculaires avec la pioglitazone qu'avec la rosiglitazone en raison d'un effet beaucoup plus favorable sur le métabolisme lipidique, d'un mode d'expression génomique différent, d'une action différente sur la plaque d'athérosclérose, et d'une action prothrombotique.

63) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. Bilan cardiovasculaire positif pour la pioglitazone. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Bilan_cardiovasculaire_positif_pour_la_pioglitazone_/6/14492 (consultée le 10/08/10).*

Cependant, de récents éléments remettent en cause l'innocuité de la pioglitazone. Une étude rétrospective menée conjointement par l'AFSSAPS et la CNAM entre 2006 et 2009 au près de plus de 200 000 patients diabétiques rendront leurs résultats finaux fin mai mais les résultats préliminaires laissent penser que l'usage de pioglitazone augmenterait le risque de développer un cancer de la vessie. Cette étude a également pour but de réévaluer le rapport bénéfice/risque. C'est pourquoi, dès à présent, et dans l'attente de cette réévaluation,

l'AFSSAPS a adressé un courrier aux professionnels de santé concernés afin de les avertir des dernières données de pharmacovigilance et de leur recommander de prendre en compte, avant toute prescription de pioglitazone chez un patient diabétique, les facteurs de risque additionnels potentiels de cancer de la vessie tels que l'exposition au tabac, l'âge, le sexe masculin, les infections urinaires chroniques, ainsi que certaines expositions professionnelles à des produits chimiques.

Le 9 juin 2011, l'AFSSAPS a décidé, après avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, de suspendre l'utilisation de tous les médicaments contenant de la pioglitazone en raison d'une augmentation faible du risque de cancer de la vessie.

- 64) SABOUHI A. *Mise en garde sur l'utilisation au long cours de la pioglitazone*. In : *Impact-santé*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_medicaments/Mise_en_garde_sur_l_utilisation_au_long_cours_de_la_pioglitazone/23/17302 (consultée le 25/04/11).
- 65) AFSSAPS. *Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) – Communiqué*. In : AFSSAPS [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communique> (consultée le 08/09/11)

6.2.2. Les agonistes GLP-1

Ce congrès aura été marqué par l'importante émergence des agonistes GLP-1 (glucagon-like peptide 1) qu'il s'agisse de l'exénatide, du liraglutide, du taspoglutide, de l'albiglutide, du lixisenatide ou d'autres molécules à un stade moins avancé de développement.

Toutes ces molécules, quelle que soit leur forme galénique, entraînent une diminution d'HbA_{1c} de 1% en moyenne mais toutes entraînent des troubles gastro-intestinaux de façon modéré et transitoire.

Il a été remarqué que ces molécules ont tendance à potentialiser les effets hypoglycémiantes des sulfamides. De même, il reste des inconnues concernant l'apparition d'anticorps qu'elles suscitent.

6.2.2.1. La saxagliptine (Onglyza®)

- Association saxagliptine/metformine :

Parmi les études de phase III présentées à l'ADA, l'une d'entre elles a montré que l'association metformine/saxagliptine n'est pas moins efficace que l'association metformine/glipizide pour réduire l'hémoglobine glyquée chez des patients diabétiques de type 2 en échec de contrôle glycémique par la metformine seule à doses stables (> 1 500 mg/j).

L'association de la saxagliptine (à la dose de 5 mg) à la metformine permet de maintenir le contrôle glycémique pendant 52 semaines avec un risque significativement diminué d'hypoglycémies (3% contre 36%) et sans prise de poids significative (perte de 1 kg contre prise de 1 kg) par rapport au traitement par metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant.

Une autre avait pour but de démontrer que la saxagliptine par voie orale peut être utilisée en association avec la metformine, les glitazones ou les sulfamides mais également en monothérapie. L'association saxagliptine/metformine a été évaluée en première ligne chez des diabétiques de type 2 non traités précédemment. L'étude a inclus plus de 1300 patients randomisés en quatre groupes, recevant 5 ou 10 mg/j de saxagliptine associés à 500 mg de metformine, la saxagliptine (10 mg) seule ou la metformine seule. Après 76 semaines, la metformine associée aux deux doses de saxagliptine permet une baisse de 2,3% d'HbA_{1c} contre 1,55% avec la saxagliptine seule et 1,8% avec la metformine seule.

66) *Impact-santé. L'association de la saxagliptine à la metformine vs metformine + glipizide : une étude de non-infériorité. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/L_association_de_la_saxagliptine_a_la_metformine_vs_metformine__glipizide_-_une_etude_de_non-inferiorite/6/14787 (consultée le 15/11/10)*

67) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. L'association de la saxagliptine à la metformine vs metformine + glipizide : une étude de non-infériorité de 52 semaines. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=ea031d198fdaec19eeb87628ecd7bdb5&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10)*

- Efficacité de la saxagliptine et tolérance chez les insuffisants rénaux :

Une étude multicentrique internationale, randomisée, en groupes parallèles, avec un groupe-contrôle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine

chez des DT2 adultes, avec un contrôle glycémique insuffisant (HbA_{1c} : 7-11%) et une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée (clairance de la créatininémie estimée comprise entre 30 mL/min et 50 mL/min) ou sévère (clairance de la créatininémie estimée inférieure à 30 mL/min), incluant des DT2 avec IRC terminale en hémodialyse.

Il a été observé une amélioration significative du contrôle glycémique sous saxagliptine malgré une dose réduite de 2,5 mg/j (au lieu des 5 mg/j vus précédemment). En effet, les résultats obtenus étaient deux fois supérieurs à ceux obtenus sous placebo.

L'analyse en sous-groupe selon le niveau d'IRC, en comparaison avec un groupe placebo, montrait une réduction du taux d' HbA_{1c} supérieure chez les DT2 avec IRC modérée ou sévère alors que la baisse du taux d' HbA_{1c} était comparable chez les patients DT2 en hémodialyse remettant ainsi en cause l'utilité de cette molécule chez les patients hémodialisés.

En ce qui concerne la tolérance clinique, elle fut satisfaisante avec un profil d'effets indésirables similaire dans les deux groupes.

68) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. La saxagliptine améliore le contrôle glycémique et est bien tolérée chez les diabétiques de type 2 (DT2) atteints d'insuffisance rénale chronique : étude de 12 semaines vs placebo. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=426ea1b48d4a62ea2a1037e33d6744ce&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10)*

6.2.2.2. Retard de développement du taspoglutide

L'étude clinique de phase 2 portant sur l'efficacité du taspoglutide en ajout à la metformine chez des diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés par la metformine, en injection sous-cutanée 1 fois/semaine et toutes les 2 semaines, a démontré que la dose la mieux adaptée était 20 mg. À cette dose, on obtient une diminution de l' HbA_{1c} de 1% et une diminution de poids de 2 kg en comparaison au placebo tout en ayant une bonne tolérance clinique (les nausées et vomissements disparaissent à la poursuite du traitement).

69) NAUCK M., RATNER R., KAPITZA C. et al, *Treatment With the Human Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Analog Taspoglutide in Combination With Metformin Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. A double-blind placebo-controlled study.* In : *Diabetes Care*, 2009. [en ligne]. Disponible sur : <http://care.diabetesjournals.org/content/32/7/1237.short> (consultée le 04/06/10)

Lors du programme de phase III, à la suite de la survenue d'un nombre de réactions d'hypersensibilité supérieur à celui attendu même si ces réactions restent peu fréquentes (moins de 1%) a été annoncé un retard de développement du taspoglutide par la mise en place d'un plan de contrôle des risques.

Cette étude multicentrique avec le taspoglutide nommée « T-EMERGE » (Taspoglutide effect of human weekly GLP-1 for glycemic control registration program : un tableau récapitulatif des différentes études est fourni en annexe (H1) porte sur plus de 6 500 patients atteints de diabète de type 2. Elle comporte huit études présentant les différentes modalités thérapeutiques dans le diabète de type 2 : monothérapie (vs placebo), associé à un ou plusieurs antidiabétiques oraux, des études comparatives avec la sitagliptine, la pioglitazone, l'exénatide, l'insuline glargine, ainsi que des comparaisons avec des groupes particuliers de patients (les obèses avec IMC > 30 kg/m², les diabétiques de type 2 à haut risque, ...). La réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} chez les patients traités par taspoglutide était de 0,80 à 1,31%. Le pourcentage de patients atteignant l'objectif de taux d'HbA_{1c} < 7% est aussi très encourageant : 41 à 71% selon les groupes de patients de cette étude.

Une réduction pondérale, en moyenne de 1 à 2 kg, a été observée dès la 4^{ème} semaine d'étude. Le pourcentage de patients ayant perdu plus de 5% de leur poids initial a été de 24,4% à 44,8%. Environ un quart des patients ont perdu en moyenne 8 kg.

Il est à noter que ces études se poursuivent actuellement jusqu'à 52 semaines.

Aucun patient sous taspoglutide n'a présenté d'événement hypoglycémique sévère.

Ainsi, le taspoglutide, premier analogue du GLP1 réalisé selon une séquence humaine d'administration hebdomadaire, présente un profil d'efficacité prometteur selon des études de phase III. Le taspoglutide, seul ou associé à la metformine, a réduit de manière significative le taux d'HbA_{1c} et le poids corporel avec un faible risque d'hypoglycémie sans jamais entraîner d'hypoglycémie sévère. Il entraîne des réductions du taux d'HbA_{1c} comparables ou supérieures à celles obtenues avec l'exénatide, la sitagliptine et l'insuline glargine.

Les symptômes les plus rapportés sont des réactions cutanées et des symptômes gastro-intestinaux. Le laboratoire Roche qui développe cette molécule a identifié un lien potentiel entre les réactions d'hypersensibilité et l'apparition d'anticorps dirigés contre le médicament. Le plan de contrôle des risques vise à identifier les patients potentiellement à risque de développer ces réactions. Pour se faire, les anticorps dirigés contre le principe actif vont être évalués de manière systématique et seront suivis tout au long des études. Les dossiers réglementaires seront donc déposés avec un retard minimal de 12 à 18 mois.

70) *Impact-santé. Les agonistes des récepteurs GLP-1 omniprésents. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_agonistes_des_recepteurs_GLP-1_omnipresents/6/14786 (consultée le 16/11/10)*

71) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. Taspoglutide, un analogue synthétique du GLP-1 humain à administration hebdomadaire : résultats du programme clinique de phase 3 : T-EMERGE. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=1a349b2ce5ee21b8bdfdf5198530e83d&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10)*

6.2.2.3. Le liraglutide améliore le contrôle glycémique et a une action bénéfique sur le poids

Le liraglutide (Victoza®), premier analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP1) commercialisé en France depuis avril 2010, confirme son intérêt dans la prise en charge du diabète de type 2. Les dernières études du programme de phase III de développement clinique (LEAD) présentées ont consisté en un essai randomisé mené auprès de 497 patients mal contrôlés sous metformine pour comparer l'efficacité de 1,2 mg et 1,8 mg de liraglutide quotidien à 100 mg de sitagliptine (inhibiteur de la DPP4) par jour.

Au bout d'un an, deux fois plus de patients avaient atteint une HbA_{1c} à 7% dans le groupe traité avec le liraglutide (50% et 63% avec les deux doses de liraglutide versus 27% avec sitagliptine).

De plus, le liraglutide a entraîné une perte de poids de 2,8 kg et 3,7 kg aux dosages respectifs de 1,2 mg et 1,8 mg, contre 1,2 kg avec la sitagliptine.

Les nausées, globalement plus fréquentes dans les deux groupes traités avec le liraglutide, sont transitoires et leur prévalence est équivalente au groupe prenant de la sitagliptine au bout de six mois.

Les différentes études du programme LEAD ont comparé le liraglutide à la metformine seule, la metformine associée à une glitazone ou un sulfamide, un sulfamide seul et enfin l'exénatide. Une méta-analyse de six essais menés dans le cadre du programme LEAD indique que Victoza® réduit significativement la pression artérielle systolique et le poids, améliore certains marqueurs du risque cardiovasculaire et préserve mieux l'évolution de la pathologie diabétique que les autres traitements. Il ne faut cependant pas oublier que son administration se fait par voie sous-cutanée.

Ces bons résultats laissent envisager une grande évolution des schémas thérapeutiques dans les années à venir après avoir obtenu suffisamment de recul sur cette molécule ainsi que sur les autres molécules de cette classe thérapeutique.

72) *Impact-santé. L'intérêt d'associer les analogues du GLP-1 à l'insuline conforté. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/L__interet_d_associer_les_analogues_du_GLP1_a_l_insuline_conforte_/6/14479 (consultée le 15/10/10)*

6.2.2.4. L'exénatide :

- L'exénatide aurait un effet bénéfique sur la fonction des cellules β

Cet agoniste des récepteurs du GLP-1, autorisé aux Etats-Unis en 2005 et commercialisé en France depuis 2008, améliorerait la fonction des cellules β pancréatiques. À la suite d'une étude comparant une bithérapie associant la metformine à l'insuline glargine ou à l'exénatide, il a été démontré que ceux traités par l'exénatide présentaient une sensibilité à l'insuline améliorée de 39% et une meilleure fonction β .

Ces résultats suggèrent que l'exénatide pourrait améliorer la production d'insuline et laissent envisager une association très intéressante avec l'insuline chez les diabétiques ne répondant plus suffisamment aux associations plus conventionnelles.

- L'exénatide longue durée d'action :

Ce congrès a mis l'accent sur les agonistes de la GLP-1 de longue durée d'action. De nombreux protocoles thérapeutiques utilisant des molécules récemment découvertes telles que l'albiglutide (administré 1 fois par semaine, 1 fois toutes les 2 semaines et 1 fois par mois), l'exénatide (administré 2 fois par semaine) ou le taspoglutide ont été évalués. L'exénatide et le taspoglutide (analogue en développement clinique de phase III), sous la forme d'une injection hebdomadaire, montrent des résultats prometteurs. Ces formes longue durée (LP) sont plus puissantes sur la baisse d'HbA_{1c} que les formes courtes et ont un effet équivalent sur la perte de poids.

Sous sa forme LP, l'exénatide, appelé LAR (= long acting-release) est sous forme encapsulée dans des microsphères qui libèrent progressivement leur contenu dans l'organisme permettant une injection hebdomadaire. La spécialité s'y rapportant se nomme : Bydureon®.

L'étude DURATION-2 permet de comparer l'efficacité de cette forme face à l'exénatide sous forme classique (2 injections/jour) mais également aux pioglitazones et à la sitagliptine en comparant les variations de l'HbA_{1c} selon le traitement.

On constate une efficacité supérieure de cette forme par rapport aux autres avec néanmoins une remontée du taux d'HbA_{1c} après la 18^{ème} semaine de traitement. Cette étude se poursuit 52 semaines de plus afin de nous permettre de mieux évaluer l'efficacité de ce traitement.

L'étude DURATION-3 (Diabetes therapy Utilization Researching changes in A_{1c}, weight and other factors Through Intervention with exenatide 1/sem ONce weekly) compare, chez des sujets diabétiques de type 2 mal équilibrés depuis au moins 3 mois malgré des doses d'antidiabétiques maximales, l'impact de cette forme LP par rapport à l'insuline glargine (insuline G), associée ou non à la metformine, dont les doses sont ajustées sur les glycémies.

Après 26 semaines de traitement (critère principal d'évaluation), l'HbA_{1c} du groupe exénatide (1 injection/sem) était inférieure (-1,5%) à celle du groupe insuline G (-1,3%). Le nombre de patients qui ont atteint des objectifs d' HbA_{1c} inférieurs à 7% ou 6,5% était plus important chez ceux traités par exénatide (1/sem.) que chez ceux traités par insuline glargine.

Sous insuline G, le poids des patients a augmenté en moyenne de 1,4 kg alors qu'il a diminué de 2,6 kg chez ceux qui recevaient l'exénatide (1/sem).

Les auto-mesures de glycémie montrent que l'exénatide a un effet plus marqué que l'insuline G sur le pic glycémique suivant les repas du matin et du soir.

Les effets le plus souvent rapportés sous exénatide (1/sem.) ont été des réactions au point d'injection (13%), des nausées (13%) et des diarrhées.

Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée (+ 4 battements par minute) en moyenne) ainsi qu'une baisse plus prononcée de la protéine C réactive (CRP) que sous insuline glargine.

Des épisodes hypoglycémiques mineurs ont été rapportés.

Cette molécule a donc de nombreux avantages malgré quelques effets indésirables sur la sphère digestive. L'accélération de la fréquence cardiaque et la diminution de la CRP devront être analysés plus en détail notamment au cours des 2,5 ans du suivi de cette étude.

73) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. L'exénatide à longue durée d'action supplante l'insuline glargine pour son efficacité hypoglycémiante mais plusieurs points de tolérance restent à préciser. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=d9cffd7fa2389a7281aa2a371d34385d&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 18/10/10)*

74) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. Les formes à effet prolongé des agonistes de récepteurs GLP-1 gagnent en confort d'utilisation mais plusieurs questions restent sans réponse. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=ed97674de3e7ec7930810967ca758f5d&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10)*

En terme de tolérance, l'exénatide une fois par semaine semble efficace et bien toléré. En revanche, les données sur le taspoglutide indiquent que cette molécule efficace provoque des nausées relativement fréquentes au début de sa mise en route, quelques réactions d'intolérance au point d'injection et des manifestations allergiques en pourcentage non négligeable. Les associations insuline/agoniste des récepteurs du GLP-1 sont également étudiées. Si leur intérêt se confirme, il y aura un retentissement bénéfique sur le poids des patients sous insuline.

- Son intérêt dans les variations de charge pondérale :

En poursuivant ce même objectif, une étude portant sur 25 diabétiques de type 2 afin d'évaluer la prise de poids engendrée par pioglitazone, l'effet de compensation qu'exerce l'exénatide sur cette prise, et le retentissement sur l'HbA_{1c} a été menée.

75) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. L'exénatide limite la prise de poids induite par la pioglitazone. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=04ffe9fa1c4a8a3f4c613ddd403e733e&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 20/10/10)

Les données initiales étaient que les glitazones sont d'excellents insulino-sensibilisateurs mais qui ont l'inconvénient d'être souvent associés à une prise de poids progressive. L'exénatide, analogue du GLP-1, qui agit en augmentant l'insulino-sécrétion post-prandiale et en inhibant la sécrétion de glucagon, entraîne au contraire une perte de poids.

Ainsi, l'étude réalisée prenait pour hypothèse que l'association de ces 2 molécules pourrait offrir un double avantage : une action complémentaire sur l'HbA_{1c} associé à une limitation de prise de poids.

25 diabétiques de type 2 ont donc été randomisés en 3 groupes : traitement par pioglitazone (PIO) seule, par exénatide (EXE) seule ou par combinaison PIO+EXE.

Après 6 mois, la diminution de l'HbA_{1c} est respectivement de 1,1, 1,3 et 2,1%. La prise de poids est de 6,1 kg sous PIO alors que sous EXE le poids diminue de 2,7 kg. Sous PIO+EXE la prise de poids est réduite de 60% par rapport à celle observée sous PIO seule.

Il est intéressant de noter que la masse grasse augmente de 2,2% sous PIO et de 2,1% sous PIO+EXE alors qu'elle reste stable sous EXE (-0,1%).

L'association de pioglitazone et d'exénatide offre bien le double avantage d'un meilleur contrôle glycémique et d'une limitation de la prise de poids induite par les glitazones représentées désormais seulement par la pioglitazone.

- Effets cardiovasculaires

Il a également été débattu des effets cardiovasculaires des agonistes GLP-1 du fait de la présence de nombreux récepteurs GLP-1 au niveau des cardiomyocytes, de l'endocarde, des cellules musculaires lisses et de l'endothélium vasculaire.

L'exénatide et le liraglutide ont montré un effet hypotenseur significatif sur la pression artérielle systolique. Une amélioration de la fonction ventriculaire gauche a également été démontrée après l'administration d'exénatide à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde et chez des patients insuffisants cardiaques. Plusieurs études ont également montré un effet favorable de ce groupe thérapeutique sur les lipides (avec une diminution du cholestérol total,

et une diminution des triglycérides à jeun et en post-prandial). Les essais cliniques disponibles ont également montré un effet bénéfique sur plusieurs marqueurs de l'inflammation comme le PAI-1, l'IL-6, le TNF-alpha ou la CRP ultra-sensible.

Lors de cet exposé, il n'a cependant pas été fait mention de l'augmentation de la fréquence cardiaque qui a été mise en évidence par l'étude DURATION-3 par exemple.

76) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. Les agonistes des récepteurs GLP-1 omniprésents. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_agonistes_des_recepteurs_GLP-1_omnipresents/6/14786 (consultée le 10/08/10)*

- L'implant sous-cutané :

Cette nouvelle formulation d'exénatide permet une délivrance continue d'exénatide grâce à la technologie Duros®.

C'est une mini-pompe, implantée en sous-cutané et pouvant rester en place jusqu'à 12 mois, un système de délivrance osmotique assurant des taux constants pendant ce laps de temps. Cette étude de phase 2 établit un bilan préliminaire au bout de trois mois.

La mini-pompe, selon la firme Intarcia, peut être implantée facilement au cabinet médical, en 15 minutes environ.

Les doses maximales délivrées (20 et 40 µg/j durant ces 12 semaines au maximum) ont été comparées à l'exénatide en deux injections sous-cutanées journalières.

Les résultats avec des doses journalières délivrées de 40 µg/j sont, à 12 semaines, globalement comparables en termes de baisse d'HbA_{1c} (d'environ -1,0%) et de réduction pondérale, avec moins de nausées qu'avec la forme classique. L'augmentation de la dose délivrée à 60-80 µg/j permet une plus grande réduction du taux d'HbA_{1c}, de l'ordre de -1,3%, mais avec une augmentation de l'incidence des nausées.

77) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. L'implant sous-cutané : un nouveau mode de délivrance de l'exénatide ?. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=98297d4bf7ad721c18fca5646365f64&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 18/08/10)*

6.2.2.5. Autres effets des analogues du GLP-1

Outre leurs effets sur la glycémie, les analogues du GLP-1 abaissent la pression artérielle et sont susceptibles d'améliorer la fonction endothéliale. Ainsi, dans un modèle de souris développant de l'athérosclérose, le liraglutide entraîne une diminution de la formation des plaques d'athérome.

78) *Impact-santé. L'intérêt d'associer les analogues du GLP-1 à l'insuline conforté. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/L__interet_d_associer_les_analogues_du_GLP-1_a_l_insuline_conforte_/6/14479 (consultée le 15/10/10)*

6.2.2.6. Mécanismes d'action de la perte pondérale sous analogue du GLP-1

Certaines études montrent que les analogues du GLP-1 induisent une réduction pondérale chez les diabétiques de type 2 (LEAD : étude de développement du liraglutide) et chez les non diabétiques à des doses allant jusqu'à 3 mg par jour en raison d'une diminution de la prise alimentaire par une action centrale, et non en raison de leurs effets digestifs.

Ainsi, une méta-analyse des études LEAD montre que, même chez les patients qui n'ont pas de troubles digestifs, le liraglutide entraîne une perte de poids significative.

Sous liraglutide, cette diminution s'explique par une stimulation du peptide CART (effet anorexigène) au niveau du noyau arqué et du noyau paraventriculaire sans modifier l'expression de la pro-opio-mélanocortine ainsi que par le blocage de l'induction de l'expression des peptides orexigènes (NPY et protéine Agouti).

Ainsi, la stimulation, au niveau de ces noyaux hypothalamiques, de la libération d'hormones satiétogènes associée à la diminution de l'expression de peptides orexigènes expliquent, seules, cette diminution pondérale. L'effet lié aux troubles digestifs (nausées, vomissements) n'a donc qu'un rôle très secondaire.

79) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 159 ; Stockholm ; 2010).*

VRANG N. et al. liraglutide regulates key hypothalamic appetite-related signals in diet induced obese rats

80) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 835 ; Stockholm ; 2010).*

RUSSEL-JONES et al. a meta-analysis of weight loss incurred by liraglutide in patients with type 2 diabetes with and without gastro-intestinal side-effects

6.2.2.7. Rôle du GLP-1 au niveau du système cardio-vasculaire

Le récepteur au GLP-1 est également exprimé au niveau des cellules endothéliales, des macrophages et des cellules musculaires lisses.

L'administration de GLP-1 ou d'un analogue, chez différents modèles de rongeurs, améliore la fonction cardiaque post-ischémique et la fonction endothéliale.

Les agonistes du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase 4) diminuent la pression artérielle systolique et diastolique.

Les études effectuées ont présenté les résultats suivants:

- le GLP-1, le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), le liraglutide et la vildagliptine diminuent de façon significative le nombre et la taille des lésions athéromateuses. De plus, ils diminuent, chez l'homme, le captage des LDL oxydés dans les macrophages ce qui réduit la formation des cellules spumeuses (une des premières étapes de la formation de la plaque d'athérome) ;

- le liraglutide diminue l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1 dans les cellules endothéliales et favorise la vasorelaxation de façon indépendante du NO (monoxyde d'azote).

81) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 157; Stockholm ; 2010).*
HIRANO T. et al. incretines directly suppress the development of macrophage-driven atherosclerosis in apolipoprotein E null-mice

82) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 158; Stockholm ; 2010).*
DEAR AE. liraglutid inhibits endothelial cell dysfunction and expression of vascular adhesion molecules in an ApoE mouse model of atherogenesis

6.2.3. Inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium 2 (SGLT2)

6.2.3.1. La dapagliflozine : Des résultats de phase III prometteurs

Cet inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium 2 (SGLT2), appartenant à une nouvelle classe thérapeutique, a été analysé au cours d'une étude multicentrique de phase III présentée lors de la session commune ADA/*The Lancet*, consacrée aux articles majeurs constituant le numéro spécial 'Diabète' du *Lancet* publié le 26 juin 2010.

Il permet une réduction de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 2 mal contrôlés par l'insuline en facilitant l'élimination du glucose par les reins.

Il existe également un autre co-transporteur appelé SGLT-1 situé au niveau intestinale mais qui ne régule que 10% de la réabsorption de glucose.

Après 24 semaines, les patients présentaient une HbA_{1c} abaissée de 0,70% à 0,84% selon la dose administrée (2,5 ; 5 ; et 10 mg) et une faible perte de poids.

Les infections uro-génitales ont toutefois été plus fréquentes chez les groupes traités par dapagliflozine.

Selon les résultats de l'étude, sur 546 diabétiques de type 2 en échec sous contrôle glycémique en monothérapie par metformine, 17 patients ont présenté des effets indésirables graves dont 5 qui étaient sous placebo.

Le mécanisme d'action de la dapagliflozine, non-dépendant de l'insuline, forme un groupe potentiellement important pour améliorer l'HbA_{1c}, la glycémie à jeun, ainsi que le poids des patients diabétiques de type 2 en association avec les autres antidiabétiques oraux aux différents stades de la maladie. Cependant, il faudra attacher une grande importance, compte tenu du mécanisme d'action, aux effets indésirables rénaux, urinaires et métaboliques.

Une étude comparative avec la glipizide en traitement adjuvant de la metformine montre une efficacité comparable mais associée à une perte de poids et moins de risques hypoglycémiques. On retrouve un effet plus prononcé sur les pressions artérielles diastolique et systolique et une amélioration du taux de HDL-cholestérol, un nombre d'événements indésirables comparable, mais plus de signes d'infections urogénitales et de troubles digestifs sous dapagliflozine.

D'autres études montrent l'intérêt de la dapagliflozine en association avec l'insuline, pour améliorer le contrôle glycémique et épargner des doses d'insuline.

- 83) *Impact-santé. Effet de la dapagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Effet_de_la_dapagliflozine_chez_des_patients_diabetiques_de_type_2_insuffisamment_controls_par_la_metformine/6/14785 (consultée le 05/03/11)*
- 84) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. Effet de la dapagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés par la metformine. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=010d6e463e60619ea081ff6cba605757&from=date&date=20100627&page=1> (consultée le 10/09/10)*
- 85) *BAILEY CJ. , GROSS JL., PIETERS A. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, 26/06/2010, Volume 375, Issue 9733, p. 2223 – 2233.*
- 86) *Impact-santé. Les espoirs de la dapagliflozine. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_espoirs_de_la_dapagliflozine_/6/14493 (consultée le 10/10/10)*

6.2.3.2. La canaglifozine

Elle est administrée en une prise unique orale par jour.

De même que son homologue, elle augmente l'excrétion urinaire du glucose de façon dose dépendante en diminuant le taux de réabsorption rénale du glucose.

Des doses supérieures à 200 mg/j diminuent l'hyperglycémie postprandiale.

Elle reste bien tolérée à toutes les doses et ne provoque ni hypoglycémie ni polyurie.

- 87) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. La canaglifozine, un nouvel inhibiteur de la réabsorption rénale du glucose. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=17d77b5ff205d624418b4c82f53dad14&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 10/08/10)*

6.2.4. Les inhibiteurs de la DPP-4

La sitagliptine peut être utilisée pour une prise en charge précoce et aux différents stades du diabète de type 2. Désormais, en plus de ses indications en bi- ou trithérapie, la sitagliptine est utilisable en monothérapie à la dose de 100 mg/jour lorsque la metformine est contre-indiquée ou qu'elle est mal tolérée chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime et l'exercice physique seuls.

Cette indication en monothérapie fait suite à l'analyse d'une étude de non infériorité qui l'opposait à la metformine ainsi qu'une autre qui la comparait au glimépiride chez des patients en échec avec la metformine.

La sitagliptine est également indiquée en addition à l'insuline, avec ou sans metformine quand une dose stable d'insuline ne suffit pas pour obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. La sitagliptine est actuellement le seul inhibiteur de la DPP-4 à disposer de ces indications.

L'étude TECOS qui a pour but d'évaluer le potentiel bénéfice cardiovasculaire avec la sitagliptine débute. Les résultats sont attendus pour 2015.

88) SCHENCKERY J. *Inter indications élargies pour la sitagliptine*. In : *Impact-santé*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Inter_indications_elargies_pour_la_sitagliptine_/6/14485 (consultée le 10/11/10)

6.2.5. Intérêt relancé pour les agonistes mixtes PPAR

Au début des années 2000, cette classe avait suscité le plus vif intérêt car elle permettait :

- de diminuer le risque athérogène en diminuant les taux de triglycérides et en augmentant le taux de HDL-cholestérol par l'action agoniste sur les récepteurs PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) ;
- de jouer un rôle bénéfique sur l'insulinorésistance et la glycémie par l'action agoniste sur les récepteurs PPAR γ ;
- des effets favorables sur les cellules endothéliales vasculaires.

Les deux molécules à l'étude à cette époque avaient malheureusement des effets indésirables tels (œdèmes, prise de poids... liés à l'action agoniste sur les récepteurs PPAR γ) que cette classe avaient été quasiment abandonnée.

L'étude SYNCHRONY menée avec l'alaglitazar durant 16 semaines chez des DT2 afin de trouver la dose ayant le meilleur rapport bénéfice/risque ont relancé l'intérêt de cette classe. Des études de phase III sont actuellement en cours.

89) HENRY R., LINCOFF AM., MUDALIAR S. *et al.* Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α/γ agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *The Lancet*, 11/07/2009, Volume 374, Issue 9684, p. 126 – 135.

De nouveaux agonistes mixtes sont étudiés tels que des agonistes mixtes PPAR α/δ comme le GFT-505 (ou son métabolite actif GFT1007). Les études s'y rapportant montrent des effets significatifs favorables (vs placebo) sur les paramètres lipidiques ainsi que sur les paramètres glycémiques. En effet, il est fait mention d'une réduction de 5% (vs placebo) de la glycémie à jeun, de 25% de l'insulinémie à jeun et de 31% de l'indice d'insulinorésistance HOMA (Homeostasis model assessment) s'accompagnant d'un effet favorable sur les marqueurs d'inflammation.

Ces résultats demandent confirmation et un suivi des éventuels effets indésirables à plus long terme.

90) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAUVANET JP. Premiers résultats cliniques avec un agoniste mixte PPAR alpha/delta. In : *Diabeto.net*. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=dcccbfd978b87e9ab1cf9510ce862bf4&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 05/10/10)

6.2.6. Les glimines, une nouvelle classe thérapeutique

Ces molécules agissent en inhibant la production hépatique de glucose, en facilitant la captation périphérique du glucose et en restaurant la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. Leur efficacité a été comparée à la metformine et un placebo. La molécule testée est l'iméglimine. Elle permet une réduction de la glycémie postprandiale de 33% et agit avec la même efficacité que la metformine sur la glycémie à jeun et l'HbA_{1c}.

Outre le risque hypoglycémique, il n'a pas été découvert d'autres effets indésirables notables laissant suggérer un éventuel futur rôle dans le traitement antidiabétique en plurithérapie.

91) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010).

SCHLIENGER JL. Les glimines, une nouvelle classe d'anti-diabétiques oraux ?. In : Mediscoop. [en ligne].

Disponible sur

http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=3a31007d12afa730339e2d1ccbb80e55&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 15/11/10)

6.2.7. Un agoniste mixte des récepteurs GLP-1/glucagon

Des chercheurs ont voulu vérifier l'hypothèse selon laquelle l'oxyntomoduline libérée par les cellules L de l'intestin proximal en réponse à une prise alimentaire aurait un double effet en activant en même temps les récepteurs du GLP-1 et du glucagon (ayant ainsi une action mixte).

À partir d'une molécule de pré-proglucagon, ils ont créé le ZP2929 dont l'efficacité et la durée d'action permettent une fréquence d'injection sous cutanée réduite à une par jour.

Sa comparaison avec l'exendine-4 (agoniste du récepteur GLP-1) a permis de montrer son action sur la prévention de l'apparition de l'hyperglycémie à jeun, l'amélioration de la tolérance au glucose, la réduction dose-dépendante de la prise pondérale au cours du temps et, à doses équivalentes, un effet de prévention de la prise de poids significativement supérieur à celui de l'exendine-4.

Aux doses les plus élevées testées, ZP2929 et l'exendine-4 diminuent l'hypercholestérolémie (LDL et HDL) induite par un régime riche en lipides.

92) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAUVANET

JP. Deux pour le prix d'un : un agoniste mixte des récepteurs GLP-1/glucagon ! In : Mediscoop [en ligne].

Disponible sur

http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=54aacdb2abd72bd7aafe7a0904a59842&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 29/09/10)

6.2.8. La glucokinase, des espoirs remis en question

La glucokinase est une enzyme qui agit en augmentant la sécrétion d'insuline et en réduisant la métabolisation du glycogène en glucose au niveau hépatique. Elle représentait donc une cible suffisamment intéressante pour le DT2 pour faire l'objet de nombreuses recherches, actuellement aux stades précliniques ou cliniques.

Les premiers résultats de phase 2 d'une molécule activatrice de cette enzyme, connue sous le dénominateur MK-0941, sont décevants. Trois études ont annoncé une élévation significative des triglycérides et de la pression artérielle.

L'une des études a même montré la disparition des effets thérapeutiques à partir de la 30^{ème} semaine de traitement malgré l'augmentation des doses alors que cette augmentation se traduisait par une incidence d'hypoglycémies supérieure au groupe contrôle.

Il reste à attendre les résultats des études sur les autres molécules de cette classe afin de savoir si ces effets sont spécifiques à MK-0941 ou à la classe toute entière.

93) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAUVANET JP. Activateurs de la glucokinase : des premiers résultats cliniques plutôt décevants ! In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=25294b49d662168bf4c3d687b7994d86&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 02/10/10)*

6.2.9. MBX-2982

Le 25 juin 2010, les laboratoires Sanofi Aventis et Metabolex ont annoncé la détention d'une licence mondiale portant sur MBX-2982. C'est un médicament administrable par voie orale, agoniste du récepteur GPR-119 (récepteur couplé à la protéine G) utilisable dans le traitement du diabète de type 2. Il possède un double mécanisme d'action en agissant à la fois sur l'insuline et le GLP-1. De plus, il aurait aussi un effet favorable sur le poids.

Ce médicament et les composés associés sont actuellement en phase IIa. Les études de phase I ont montré un effet cliniquement significatif sur la réduction de la glycémie, chez des volontaires sains et des sujets présentant une intolérance au glucose.

Le récepteur GPR-119 sur lequel il agit se situe surtout au niveau du pancréas et de l'intestin. Il interagit avec certains lipides pour stimuler la sécrétion d'insuline et la libération d'incrétines glucose-dépendantes. « Ce double mécanisme d'action pourrait améliorer l'homéostasie du glucose par rapport aux traitements antidiabétiques actuels et avoir également un effet sur le poids et le maintien des îlots pancréatiques. »

94) *Metabolex. Potential Oral Incretin / Islet Therapy. In : Metabolex.com [en ligne]. Disponible sur : <http://www.metabolex.com/MBX-2982.html> (consultée le 02/03/11)*

6.2.10. L'insulinothérapie

6.2.10.1. Insuline de très longue durée d'action prometteuse :

12 essais de phase III avec l'insuline Degludec sont actuellement en cours, incluant au total plus de 7 000 patients à travers le monde. C'est une insuline nouvelle génération de très longue durée d'action en développement clinique évaluée seule ou en association avec une insuline d'action rapide, l'insuline-aspart. Elle a également été comparée à une insuline d'action rapide (glargine).

La capacité de former de larges hexamères au site d'injection lui permet d'être absorbée très lentement car ils forment un dépôt à partir duquel l'insuline est libérée de façon lente et continue. Son profil pharmacocinétique est stable pendant plus de 24 h réduisant le risque de survenu d'évènements hypoglycémiques. La concentration de Degludec est détectable dans la circulation pendant au moins 96 h après l'injection permettant d'espérer une utilisation non-quotidienne surtout chez les patients diabétiques de type 2.

L'étude comparative avec l'insuline rapide a permis de démontrer que, pour un contrôle glycémique assez similaire, le risque d'hypoglycémies était diminué de 28% et la fréquence d'hypoglycémies nocturnes était diminuée de près de 58%.

Les études de phase 2 présentées par les laboratoires Novo Nordisk montrent qu'au bout de 16 semaines, les patients traités par trois injections sous-cutanées hebdomadaires d'insuline Degludec présentent un contrôle glycémique équivalent à ceux recevant une injection quotidienne d'insuline glargine, l'HbA_{1c} étant abaissée de 1,5% en moyenne. Le risque de survenu d'évènements indésirables est similaire pour les deux groupes et l'insuline Degludec n'induit pas d'hypoglycémies supplémentaires. Novo Nordisk développe en parallèle une nouvelle formule associant l'insuline Degludec et une insuline d'action rapide, l'insuline aspart.

L'étude présentée au congrès de l'ADA a comparé la combinaison de ces deux insulines injectées une fois par jour à l'insuline glargine chez des diabétiques de type 2 jamais traités avec de l'insuline avant l'essai et mal contrôlés avec un traitement standard. Les 120 patients de l'étude recevaient également de la metformine. Après 16 semaines, l'effet produit sur l'hémoglobine glyquée est comparable dans les deux groupes.

De plus, cette association permet d'éviter les hyperglycémies postprandiales présentes avec les autres insulines de longue durée d'action.

- 95) *Impact-santé. Degludec : nouvelle génération d'insuline basale d'ultra-longue durée d'action. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Degludec_-_nouvelle_generation_d_insuline_basale_d_ultra-longue_duree_d_action/6/14783 (consultée le 08/02/11)*
- 96) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. Degludec : une insuline basale ultra-longue en développement clinique. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=3ef6dc783e3a9d4716213e557a25cd38&from=date&date=20100627&page=> (consultée le 19/08/10)*
- 97) *Impact-santé. Les résultats prometteurs de degludec. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_resultats_prometteurs_de_degludec_/6/14484 (consultée le 05/12/10)*

6.2.10.2. Intérêt d'une insuline fortement dosée (500 U par ml) dans le diabète de type 2

Cette étude concerne les diabétiques de type 2 chez lesquels, les insulino-sécréteurs se révélant inefficaces, de fortes doses d'insuline sont utilisées pour maîtriser les hyperglycémies. L'utilisation d'une telle insuline permettrait de réduire le volume et la fréquence des injections.

Les patients, suivis durant 2 ans, étaient tous en surpoids ou obèses (IMC compris entre 29 et 64 avec en moyenne 42,4 kg/m²), et mal équilibrés (HbA_{1c} de 9% en moyenne).

Le bilan de cette étude fait état d'une diminution de 1% de l'HbA_{1c} associée à une prise de poids de l'ordre de 4 kg et une évolution des prises d'insuline passant de 374 +/- 121 U/j à 430 +/- 136 U/j.

Cependant, sur 45 patients, 7 ont fait une hypoglycémie sévère dont 2 ont du être hospitalisés. Ceci doit nous rappeler que toute molécule fortement titrée est également plus dangereuse car la moindre erreur aura de plus grosses répercussions.

On peut rappeler la citation de Paracelse, à la fois médecin, philosophe et alchimiste suisse : "Tout est poison, rien n'est poison. La dose fait le poison."

- 98) *American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. Intérêt d'une insuline titrée à 500 U/ml dans le diabète insulino-résistant. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=70c961e1cf0da814f8db42284977b816&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 03/11/10)*

6.2.11. Le resvératrol

Le resvératrol est un polyphénol issu du raisin. Il s'est révélé être, du moins chez l'animal, un puissant anti-oxydant, un cardio-protecteur, un insulino-sensibilisateur et un insulino-sécréteur. Pour l'instant, il n'a pas été mis en évidence ces mêmes éléments de façon précise chez l'homme.

Chez 10 sujets âgés de 60 à 80 ans qui présentaient une intolérance glucosée, après 1 mois à la dose de 1 à 2 g/j, la glycémie à jeun reste stable mais le pic d'hyperglycémie et l'aire sous la courbe de la glycémie après un repas-test diminuent.

La sensibilité à l'insuline mesurée par l'index de Matsuda s'améliore alors que l'insulino-sécrétion est inchangée. On a constaté également une légère amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante.

Ces résultats, bien qu'ayant été obtenus sur une population très particulière, mettent en avant un effet insulino-sensibilisateur du resvératrol qui pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

99) *American Diabetes Association. (Abstract 736 ; 2010 ; Orlando). CRANDALL JP, et al. Resveratrol improves glucose metabolism in older adults with IGT*

6.2.12. Les progrès de la thérapie cellulaire

6.2.12.1. Autogreffe de cellules β pancréatiques : une avancée importante

La thérapie cellulaire s'avère une solution d'avenir, car elle permettrait de rétablir la synthèse de l'insuline par l'organisme. Des essais de thérapie cellulaire débutés en 2004 et publiés en 2009 avaient d'ailleurs déjà montré leur efficacité sur plusieurs patients (14 patients des 2 sexes). Les cellules de donneurs réimplantées dans le foie des malades permettaient à 57% d'entre eux de vivre sans les injections quotidiennes d'insuline et 79% gardaient un équilibre glycémique satisfaisant et des îlots fonctionnels.

Les chercheurs de l'unité Inserm 859 Biothérapies du diabète dirigée par François Pattou (Université de Lille-Nord de France, CHRU de Lille) ont réalisé une nouvelle avancée en thérapie cellulaire, en réalisant une autogreffe de cellules β pancréatiques sur une patiente atteinte d'une tumeur du pancréas (insulinome) et s'étant vue retirer plus de 80% de celui-ci.

La diminution du nombre total de cellules produisant l'insuline aurait dû favoriser l'apparition d'un diabète de type 1 et elle en montrait d'ailleurs les premiers signes juste après l'opération. Pour éviter le développement du diabète, et pour éviter toute complication due à la tumeur, les chercheurs ont décidé de réimplanter ses propres cellules du pancréas retiré (saines et sécrétrice d'insuline) non pas dans le foie mais dans le muscle de l'avant-bras (le muscle brachio-radial). Les cellules ainsi réimplantées sécrétaient 53% d'insuline.

Un an après l'injection de ces cellules, l'équilibre glycémique est conservé.

D'autre part, les chercheurs ont pu mettre au point une méthode de détection des cellules β pancréatiques par une méthode non invasive. Ils ont utilisé un marqueur du récepteur du GLP-1 (protéine très exprimée dans ces cellules) pour révéler spécifiquement les cellules β par scintigraphie. Si le bruit de fond est similaire dans les deux bras, une tache plus dense indique la présence de cellules β juste à côté de la cicatrice laissée par l'intervention.

100) VANTYGHM MC., KERR-CONTE J, ARNALSTEEN L. et al. *Primary Graft Function, Metabolic Control, and Graft Survival After Islet Transplantation. DIABETES CARE, 08/2009, Volume 32, Numéro 8*

101) PATTOU F, KERR-CONTE J, WILD D. *GLP-1 Receptor Scanning for Imaging of Human Beta Cells Transplanted in Muscle. New England Journal of Medicine, 2010, 363, p.1289-1290*

6.2.12.2. Effets métaboliques de la stimulation des cellules entéroendocrines rectales

On sait que les cellules L sont exprimées au niveau de l'iléon mais des études ont montré que il y en a également au niveau du colon et de façon maximale au niveau du rectum.

Elles sécrètent aussi l'oxyntomoduline (dérivé du proglucagon) et le PYY qui diminuent la prise alimentaire.

De plus, les acides biliaires qui subissent le cycle entéro-hépatique stimulent la sécrétion de GLP-1 par les cellules L via leur interaction avec le récepteur membranaire TGR5.

Cette étude avait pour objectif de tester l'efficacité hypoglycémiant et pondérale d'une activation des cellules L rectales chez des diabétiques de type 2 par l'administration de lavements avec des acides biliaires associés à la prise de sitagliptine. On obtient une augmentation dose-dépendante du GLP-1 (multiplié par 7), du PYY (multiplié par 4), et de l'insulinémie (multiplié par 3) sous acide taurocholique (TCA) pour 20 mol de TCA avec une

diminution de la glycémie de 2,8 mmol/L ainsi qu'une diminution de la prise alimentaire de 45 +/- 6% due à l'effet central notamment du peptide PYY (anorexigène).

Elle valide donc l'intérêt d'une activation de TGR5 (des ligands synthétiques spécifiques de TGR5 sont en développement) pour potentialiser la sécrétion des incrétines et expliquent l'effet hypoglycémiant de certaines résines chélatrices d'acides biliaires.

102) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (OP68 ; Stockholm ; 2010).*
YOUNG A. et al : Taurocholate delivered to the distal gut suppresses food intake and causes weight loss in rats

6.2.12.3. De nouvelles données concernant la greffe d'îlots , notamment dans le diabète de type 1

Peu de patients après cinq ans peuvent rester insulino-indépendant suite à une greffe d'îlots pancréatique notamment en raison d'un défaut de vascularisation des îlots injectés conduisant à une apoptose de ceux-ci.

Cette étude, en transplantant en même temps que ces îlots, des cellules progénitrices endothéliales (EPCs), a permis de constater une amélioration de l'efficacité de la greffe grâce à ces cellules.

En effet, on a pu constater une amélioration de la durée de la normalisation glycémique (jusqu'à 17 jours), une amélioration métabolique des îlots eux-mêmes ainsi qu'une augmentation de la sécrétion d'insuline à jeun et après un test de tolérance au glucose.

103) *46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (OP127 ; Stockholm ; 2010)*
KANG S. et al. : effective revascularisation and enhancement of islet engraftment by cotransplantation of islets with endothelial progenitor cells

6.2.12.4. Xénogreffe d'îlots pancréatiques

Une étude russe concerne la première xénogreffe d'îlots pancréatiques porcins encapsulés (environ 5000 îlots par patients) perfusés chez sept diabétiques de type 1 ne nécessitant pas ainsi d'immunosuppresseurs associés.

Ceci a permis de réduire le nombre d'unités d'insuline injectées d'environ 30% et dans 2 cas, les patients ont retrouvé une insulino-indépendance. Une plus grande étude de phase II est actuellement en cours en Nouvelle-Zélande dont les résultats seront décisifs pour évaluer l'utilité de ce type de traitement.

- 104) SAUVANET JP. *Premières xénogreffes d'îlots pancréatiques porcins microencapsulés chez des diabétiques de type 1. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=c5a4dabfed5487a22ad60cf6251cdc5d&from=date&date=20100730&page=> (consultée le 05/11/10)*

6.3. Les traitements d'urgence

Margret Vandenberghe a évalué trois méthodes d'injection IV d'insuline pour les patients en situation critique hospitalisés en unité de soins intensifs ou en réanimation :

- A : une méthode pilotée par ordinateur
- B : une méthode fondée sur un algorithme standardisé
- C : une méthode basée sur un calcul de dose d'insuline

Les résultats montrent que la méthode A permet un maintien plus aisé de la glycémie dans des valeurs normales durant les premières 48 heures. De plus, elle permet d'atteindre plus rapidement l'objectif glycémique (5 heures contre, respectivement 10 et 8 heures).

Le nombre d'hypoglycémies ne varie pas selon la méthode employée mais la fréquence des hyperglycémies (> 1,80 g/L) est augmentée dans les groupes B et C (respectivement : 2, 8 et 9%).

En conclusion, le logiciel « Glucocommander » d'asservissement de l'insuline perfusée aux glycémies capillaires, prochainement disponible en Europe, devrait être la méthode principalement employée.

105) *SCHLIENGER J-L. Comparaison de différents protocoles d'administration IV d'insuline : avantage à l'ordinateur. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=138c94b19b4f48e76a4d710db57dfcbd&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur. (consultée le 06/10/10)*

Résumé des nombreuses découvertes précédemment présentées :

- Les glitazones :

On en a beaucoup parlé dans l'actualité de ces dernières années. D'abord, la rosiglitazone a été supprimée en 2010 en raison d'un risque cardiovasculaire trop important qui, d'ailleurs, n'a pas été retrouvé avec la pioglitazone. Bien au contraire, des études ont montré les effets bénéfiques de la pioglitazone sur le système cardiovasculaire.

Le 09 juin 2011, c'est au tour de la pioglitazone d'être suspendue en raison d'un risque faible de cancer de la vessie faisant disparaître la classe des glitazones des alternatives thérapeutiques.

- Les agonistes GLP-1 :

L'association de la metformine avec un sulfamide ou la saxagliptine sont comparables en terme d'efficacité sans avoir les contraintes des sulfamides.

Chez les patients atteints d'IRC (modérée ou sévère), à la dose de 2,5mg/j, la saxagliptine reste efficace et conserve un bon profil de tolérance.

Le programme T-EMERGE comprend, entre autres, des études sur le taspoglutide qui se sont révélées très prometteuses en raison d'une bonne tolérance clinique et d'une bonne efficacité sur la perte pondérale et la diminution de l'HbA_{1c}. Cependant, des réactions d'hypersensibilité trop nombreuses ont conduit à l'ouverture d'un plan de gestion des risques entraînant un retard de développement.

La liraglutide a montré une meilleure efficacité que la sitagliptine en terme de réduction d'HbA_{1c} et de perte pondérale ainsi qu'un effet bénéfique sur le système cardiovasculaire.

L'exénatide possède une action favorable sur la fonction des cellules béta pancréatiques.

Que ce soit sous forme LP ou classiquement, il présente un effet intéressant sur la perte pondérale et, à ce titre, serait intéressant en association d'autres traitements ayant un effet opposé sur la prise de poids tels que l'insuline.

Il est également testé sous forme d'implant sous cutané mais donne déjà des résultats convenables.

Des études ont montré l'intérêt de ces agonistes sur le système cardiovasculaire ainsi que leur mode d'action permettant une perte pondérale.

- L'inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium 2 (SGLT2) :

Une nouvelle classe thérapeutique a fait son apparition avec pour molécule test, la dapagliflozine. Son efficacité est intéressante sur le plan de la diminution de l' HbA_{1c}, et de la perte pondérale. On pourra utiliser aussi l'inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium 1 bien que son effet soit beaucoup plus limité.

Toutefois, il faudra faire attention aux effets indésirables provoqués par leur mécanisme d'action.

- Les inhibiteurs de la DPP-4

La sitagliptine devient une alternative thérapeutique utilisable en monothérapie à la dose de 100mg/j.

Des études sont en cours pour évaluer son bénéfice sur le système cardiovasculaire.

- Les agonistes mixtes PPAR

Après avoir abandonné cette classe à cause de leurs nombreux effets indésirables, une nouvelle molécule, l'alaglitazar, est en cours d'études de phase III. Ces études pourraient permettre l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique comme alternative pour le traitement du DT2.

D'autres études portant sur des agonistes PPAR mixtes donnent des résultats encourageant.

- Un agoniste mixte des récepteurs GLP-1/glucagon :

Une nouvelle molécule, le ZP2929, pourrait être utilisée en traitement adjuvant grâce à une action combinée sur la sécrétion de GLP-1 et de glucagon offrant de nombreux avantages dont celui de prévenir les hyperglycémies à jeun et d'améliorer la tolérance au glucose

- Agoniste du récepteur GPR-119

MBX-2982 : cette molécule, administrable par voie orale, agit sur le GLP-1 et sur l'insuline par action au niveau du récepteur GPR-119. Elle aurait pour effet d'améliorer l'homéostasie du glucose mais les chercheurs n'en sont qu'aux études de phase IIa.

- Activateur de la glucokinase

Cette enzyme, capable d'augmenter la sécrétion d'insuline tout en diminuant la métabolisation du glycogène en glucose a entraîné des études sur des molécules capables de l'activer. La première d'entre elles qui a rendu ces résultats publics compromet l'avenir de cette classe sauf si les autres molécules encore à l'étude obtiennent des résultats plus satisfaisants.

- Les insulines

Une nouvelle insuline de très longue durée d'action a donné de très bons résultats que ce soit concernant son efficacité ou son utilisation plus aisée par le patient améliorant ainsi son observance.

Les tests l'associant à une insuline d'action rapide sont également prometteurs.

- Le resvératrol

Il a été montré l'intérêt du resvératrol chez un patient diabétique. Cette découverte pourrait être le point de départ de nouvelles recherches.

- La thérapie cellulaire

De récentes études montrent l'intérêt de l'autogreffe de cellules pancréatiques et son efficacité. De plus, les chercheurs ont mis au point une technique non invasive de localisation de ces cellules une fois réimplantées.

La greffe d'ilots porcins encapsulés est, elle aussi, une réussite car, outre son efficacité, elle ne nécessite pas d'immunosuppresseurs.

De plus, pour prolonger l'effet des greffes qui se voyait diminué par un défaut de vascularisation, l'injection simultanée de cellules souches endothéliales s'est révélée être une bonne solution.

L'activation des cellules L rectales chez des diabétiques de type 2 permet la sécrétion d'un dérivé du proglucagon, de GLP-1 et du peptide PYY anorexigène. Les acides biliaires activent ces cellules via le récepteur TGR5 et produisent les effets escomptés. C'est pourquoi des molécules de synthèse ayant la même action sont en cours d'études.

6.4. Evolution des thérapeutiques

6.4.1. Prévention du diabète

6.4.1.1. Moyens de dépistage remis en cause

Le dépistage précoce des patients à risque, une aide personnalisée pour changer leurs habitudes de vie et une prescription de traitements adaptés peut diminuer le risque d'apparition du diabète.

Les moyens utilisés pour le dépistage suscitent des interrogations dans la communauté scientifique à la suite de la publication d'une étude dans la revue Diabetes and Metabolism[1]. En France, l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) n'est plus recommandée par l'HAS, sauf pour des indications précises. Or, elle permet de dépister de façon précoce les intolérants au glucose permettant ainsi, grâce à une prise en charge plus rapide, de diminuer le risque de développer un diabète ou une maladie vasculaire.

Cette étude avait pour but de déterminer la prévalence des troubles glycémiques méconnus : diabète, hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) et intolérance au glucose (ITG) dans une cohorte importante de patients en surpoids ou obèses.

Plus de 1000 patients normoglycémiques hospitalisés, obèses ou en surpoids, ont bénéficié d'une HGPO (de 75 g).

Lorsque le test de référence est la glycémie à jeun (GAJ), sont identifiés 6% d'HMJ et 2% de diabète.

Si le test de référence est l'HGPO (0 et 2 heures), sont identifiés 20% d'ITG et/ou HMJ et 6% de diabète (dont 28% avec une GAJ = 1,26 g/l).

La GAJ seule est donc 3 fois moins sensible que l'HGPO.

C'est pourquoi les auteurs ont essayé de définir d'autres critères diagnostiques qui ne soient pas trop lourds à gérer.

- S'il s'agit de ne pas utiliser l'HGPO, on peut gagner en sensibilité par rapport à l'HGPO :
 - En abaissant le seuil de la GAJ à 1 g/l, alors la sensibilité diminue de 41%,
 - En diminuant le seuil d'HbA_{1c} à 6%, la sensibilité diminue de 37% par rapport à l'HGPO.
- Si l'on souhaite continuer à faire des HGPO, il faut mieux définir la population cible en mettant en évidence des facteurs prédictifs de dysglycémies :
 - 3 principaux paramètres ressortent : l'âge, le tour de taille, et la présence d'une HTA,
 - les paramètres biologiques, tels que l'HbA_{1c}, l'index HOMA d'insulinorésistance et l'uricémie sont significatifs mais obligent à alourdir le dépistage.

Ainsi, les auteurs remettent en lumière le test de charge glucidique pour le diagnostic des troubles glycémiques. Ils concluent que la prévalence des dysglycémies est importante chez les patients en surpoids ou obèses. Leur prise en charge précoce joue un rôle majeur car elle permet une efficacité à long terme sur le plan glycémique et vasculaire.

L'omission du test de l'HGPO fait méconnaître 70% des troubles glycémiques. L'abaissement de la valeur-seuil de GAJ à 1 g/l et de l'HbA_{1c} à 6% fait méconnaître 59% et 63% de troubles glycémiques respectivement. Les principaux facteurs cliniques prédictifs de dysglycémies

sont l'âge, le tour de taille et l'hypertension. Ils pourraient être utilisés en priorité pour la sélection des sujets à dépister.

6.4.1.2. Activité physique ou traitement classique

Plusieurs facteurs de risque de diabète sont aujourd'hui identifiés(les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension artérielle, un antécédent de diabète gestationnel, l'hyperglycémie à jeun, l'intolérance au glucose...).

Les scores de risque intègrent ou non des paramètres biologiques. Pour simplifier les démarches de dépistage, on peut rechercher un syndrome métabolique, dont la définition fait consensus depuis 2009.

106) *SOLERE P. L'IDF tente de rassembler avec une définition plus souple du syndrome métabolique. In : Theheart.org [en ligne]. Disponible sur : <http://www.theheart.org/article/1017913.do> (consultée le 18/11/10)*

L'activité physique doit être associée à l'équilibre alimentaire. Une méta-analyse parue en 2007 montre qu'activité physique et équilibre nutritionnel ont des effets indépendants pour éviter la survenue du diabète.

La principale cible doit être la réduction de l'obésité abdominale. Si le patient réduit sa masse viscérale, ses paramètres biologiques sont améliorés.

Des études suggèrent l'intérêt de certains traitements en prévention du diabète chez des patients à risque ou prédiabétiques : la metformine, l'orlistat, la pioglitazone, la rosiglitazone (jusqu'à son retrait), l'acarbose...

L'étude NAVIGATOR publiée en avril 2010 dans le NEJM (New England Journal of Medicine) montre que le valsartan, après cinq ans de prescription, réduit de 14% l'incidence du diabète.

L'étude CANOE, publiée en juin dans le Lancet, suggère quant à elle que l'association metformine/rosiglitazone (Avandia®, retirée du marché) abaisse de 2/3 le risque d'être atteint d'un diabète de type 2 chez des patients intolérants au glucose. Cependant, les antidiabétiques oraux n'ont pas d'AMM en prévention du diabète.

L'orlistat est surtout préconisé chez les patients obèses.

A contrario, selon deux grandes études (Diabetes Prevention Study et une étude finlandaise), un programme éducatif comprenant activité physique et conseils diététiques est plus efficace pour prévenir le diabète que la metformine.

On peut donc conclure sur le fait que, même si certains médicaments peuvent avoir une action sur la prévention du diabète, il reste souhaitable de privilégier une activité physique régulière et une alimentation équilibrée. D'autant plus que les bienfaits d'une telle combinaison dépasse largement les frontières du monde du diabète.

107) *Impact-santé. Prévenir efficacement le diabète. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/prevenir_efficacement_le_diabete_/6/13578 (consultée le 10/07/10)*

6.4.2. L'association insulinosécréteurs + insuline

Si on ne discute pas l'intérêt de la metformine, celui du sulfamide est moins évident du fait notamment du risque d'hypoglycémies qui y est associé. Une analyse tirée d'une étude internationale multicentrique démontre que l'utilisation de traitements insulinosécéteurs en plus de l'insulinothérapie basale et de la prise de metformine chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule (avec une prise journalière supérieure à 1 g) entraîne surtout une augmentation du nombre d'évènements hypoglycémiques et de poids ainsi qu'une diminution des doses journalières moyennes d'insuline basale.

Au vu du rapport bénéfice/risque, il semblerait que, dans la majorité des cas, il soit plus judicieux d'instaurer un traitement comprenant uniquement l'association metformine/insuline basale.

108) *SAUVANET JP. Instauration d'une insuline basale chez le diabétique de type 2 : que faire avec les antidiabétiques oraux ? In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=b4fb1e5161568412c6d05ffe989467f3&from=date&date=20100627&page=1> (consultée le 10/08/10)*

6.4.3. Intérêt d'une pompe à insuline chez des patients traités pour un diabète de type

2

Lors de ce congrès, une étude a porté sur le traitement au long cours par pompe à insuline dans le DT2.

On a ainsi obtenu au bout de 4 ans de traitement une réduction de l'HbA_{1c} (passant de 7,4 à 5,6%). 7 des 187 patients ont eu une rémission complète, et on a pu constater une augmentation du peptide C à jeun et en post-prandiale.

L'amélioration du peptide C est inversement corrélée à l'HbA_{1c} et à la durée du diabète.

Rappel : Le peptide C fait partie du précurseur de l'insuline, la pré-pro-insuline qui donne à maturité la pro-insuline puis l'insuline + le peptide C. Le dosage du peptide C reflète le potentiel du pancréas à sécréter l'insuline. Il permet d'avoir une estimation du taux d'insuline endogène, même lors de l'administration d'insuline exogène ou en cas de présence d'anticorps anti-insuline qui gênent le dosage de celle-ci.

Valeurs normales du peptide-C :

- à jeun : 0,12 – 1,25 nmol/L soit : 0,4 - 4 µg/L ;
- après stimulation glucosée (HPO) : après 1 heure, le taux doit être multiplié par 2 ou 3 par rapport au taux basal. Le pic de sécrétion est retardé par rapport à celui de l'insuline et le retour au taux basal est plus lent.

Variations pathologiques :

- avec un DT1, le taux de base est diminué et n'augmente pas après stimulation.
- avec un DT2, il existe 2 possibilités :
 - o si le taux de base est bas et que la stimulation (par glucagon) est inefficace, il faut envisager le passage à l'insulinothérapie,
 - o si le taux est élevé et hyperstimulable, cela évoque une résistance périphérique à l'insuline ;
- avec un insulinome : le taux de base est élevé et non régulé après injection d'insuline.

109) SAUVANET JP. *Imedia synthèse. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_accueil (consultée le 12/12/10)*

6.4.4. Effets controversés de l'aspirine sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les diabétiques

Une méta-analyse démontre, comme 5 autres méta-analyses portant sur ce thème entre 2009 et 2010, que l'aspirine, quelle qu'en soit la dose, n'a pas d'effets dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques. Elle joue un rôle uniquement chez les patients diabétiques ayant déjà été victimes d'un infarctus du myocarde et pour des doses n'excédant pas 325mg par jour.

- 110) GAYET JL. Une éventuelle relation effet dose reste toujours à démontrer pour expliquer l'inefficacité de l'aspirine en prévention des complications cardiovasculaires du diabète. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=44d02b89c4334a46be7c89971d6ae2fc&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=soommaire_auteur (consultée le 20/08/10)

6.4.5. Rôle de la flore intestinale dans le développement des maladies métaboliques

La flore intestinale varie selon le statut métabolique et le poids chez l'homme.

Chez la souris, l'échange de flore entraîne une modification du statut métabolique. Ainsi, le transfert de la flore d'une souris obèse chez une souris axénique (dépourvue de flore) entraîne une susceptibilité accrue à l'obésité et ses complications.

Ces mécanismes sont mal connus chez l'homme. Cependant, une étude visant à étudier l'effet de la flore intestinale a permis de montrer que la transplantation d'une flore hétérologue d'un sujet ayant un IMC normal, contrairement à une transplantation autologue, permettait une diminution significative mais modeste du taux de VLDL riches en triglycérides plasmatiques, une amélioration significative de la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline, et une diminution de la production du glucose hépatique.

Après ces six semaines de test, il n'y a pas eu de modification de poids ni de la dépense énergétique de repos mais a été mis en évidence le rôle du microbiote chez l'homme dans le traitement des diverses maladies métaboliques.

- 111) RIGALLEAU V. *Des relations démontrées entre lipides, risque cardiovasculaire et diabète*. In : *Mediscoop.fr [en ligne]*. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_interviews&page=0 (consultée le 09/10/10)
- 112) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SCHLIENGER JL. *Flore intestinale et métabolisme : une interaction démontrée chez l'homme*. In : *Mediscoop.net. [en ligne]*. Disponible sur http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=95de5bace5f4bb1a7eaf1b37742a06f8&from=moteur_recherche&page=&cle=flore%20intestinale&combinaison=AND&lmr=&rsa= (consultée le 03/11/10)

6.4.6. Le rôle méconnu du GIP dans l'hyperglucagonémie postprandiale

Alors que physiologiquement une hyperglycémie entraîne l'inhibition de la sécrétion de glucagon, des chercheurs ont observé chez des diabétiques de type 2 une hyperglucagonémie postprandiale. Ce phénomène se produisait uniquement après une hyperglycémie provoquée selon les conditions naturelles et non après une hyperglycémie par voie intraveineuse. Cette constatation a laissé penser que cette anomalie métabolique avait pour origine le tube digestif et donc le GIP, le GLP-1 et le GLP-2.

Afin de déterminer la part de chacune de ces trois hormones, ils ont associé à la charge glucosée intraveineuse tour à tour ces trois composés d'abord ensemble puis séparément chez des sujets témoins et chez des patients atteints de DT2.

Ils ont pu déterminer que, si le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon et le GLP-2 entraîne une faible sécrétion, c'est bien le GIP qui semble responsable de la sécrétion anormale de glucagon lors de l'hyperglycémie postprandiale.

Cette analyse est complétée par des biopsies jéjunales chez des patients DT2 qui montrent, par immunofluorescence, un excès de GIP et de proconvertase de type 2 (enzyme responsable de la métabolisation du proglucagon en GIP).

Ceci permet d'émettre l'hypothèse qu'une action anti-GIP en complément du traitement du DT2 peut se révéler très bénéfique.

- 113) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SCHLIENGER JL. *Hyperglucagonémie post-prandiale dans le diabète de type 2 : la part du GIP*. In : *Mediscoop.net. [en ligne]*. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=c93d9b346d317920173cff05b5310c25&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 05/11/10)

6.4.7. La chirurgie bariatrique pourrait constituer un atout intéressant dans le traitement du diabète

Dans cette étude, des patients diabétiques de type 2 (IMC entre 21 et 34 kg/m²) ont subi une opération de chirurgie bariatrique consistant en une interposition iléale associée à la sleeve gastrectomie (ablation de plus de 2/3 de l'estomac) par voie laparoscopique.

Les résultats obtenus sont satisfaisants. Ils mettent en évidence une amélioration de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et postprandiale, de l'insulinosensibilité ainsi que des 1^{ère} et 2nd phases de sécrétion de l'insuline.

À la lecture des résultats de cette étude, il semble donc que les patients DT2, non obèses sévères, voire de poids normal, peuvent bénéficier également d'une chirurgie bariatrique pour améliorer leurs paramètres glycémiques et leur insulinosensibilité.

Une perte de poids fut également observée (l'IMC moyen était passé de 29 à 22). Celle-ci s'explique, du moins en partie, par la présence dans les cellules gastriques(dont une bonne partie a été retirée) d'une hormone qui agit sur le système nerveux central pour stimuler la sensation de faim.

Résumé sur l'évolution des thérapeutiques :

- il fut question dans ce paragraphe de la remise en cause du test de dépistage du diabète ainsi que de certains traitements qui pourraient être utilisés en prévention du diabète.
- l'utilisation de sulfamide en complément de l'association metformine-insuline est remise en cause. Le rapport bénéfice/risque apparaît défavorable.
- la pompe à insuline peut présenter un intérêt dans le diabète de type 2 à partir du stade où l'insuline devient nécessaire. Cette constatation a eu lieu grâce au dosage du peptide C qui est le témoin de la synthèse d'insuline. Il faut se rappeler que le recours à l'insuline ne doit pas être trop tardif.
- la flore intestinale a un rôle de plus en plus important dans les thérapeutiques modernes. Elle est soupçonnée d'avoir un rôle à jouer dans l'apparition du DT1, et des chercheurs ont montré son intérêt dans le traitement de certaines maladies métaboliques.

- il est démontré que le GIP pourrait être responsable de la sécrétion anormale de glucagon lors de l'hyperglycémie postprandiale, c'est pourquoi il pourrait être la cible de traitements adjuvants futurs à visée anti-GIP.
- une autre voie de recherche réside dans les résultats obtenus par la chirurgie bariatrique qui a démontré son efficacité en permettant l'amélioration des paramètres glycémiques et l'insulinosensibilité des patients.

114) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). BRINDISI MC. *L'interposition iléale associée à la sleeve gastrectomie traite le diabète ! In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=c907a4165234ab422e091bf8f1206bec&page=&id_auteur=0797625fd7619b24c6ebbdd50bc347ee&from=sommaire_auteur (consultée le 05/11/10)*

7. Les complications

7.1. Les complications cardiovasculaires

7.1.1. Impact du diabète

Alors qu'il semblait acquis que le diabète de type 2 représentait un risque cardiovasculaire équivalent à un antécédent d'infarctus du myocarde, cette étude, programmée sur 8 ans avec 750 patients à l'inclusion, montre que ce facteur de risque varie de façon importante en fonction de la présence d'une athérosclérose coronarienne (diagnostiquée par angiographie). En effet, les conclusions de cette étude nous permettent de séparer les populations diabétiques en deux groupes selon la présence ou non d'une coronaropathie associée puisque les sujets les plus à risque d'évènements cardiovasculaires furent les sujets diabétiques ayant une coronaropathie et qu'il a été prouvé que ce risque est équivalent entre sujets diabétiques et non diabétiques exempts de coronaropathies.

115) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAELY C, GANSCH T, VONBANK A et al. *Type 2 diabetes is not a coronary artery disease risk equivalent: results from an 8-year prospective cohort study on angiographically next term characterized patients. In : Sciencedirect.com [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0735109711609583> (consultée le 20/04/11)*

7.1.2. Conséquences du déficit en vitamine D dans le diabète de type 1

Une équipe américaine qui étudiait les liens entre les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D, les polymorphismes des gènes associés à la vitamine D et les calcifications coronaires a écrit un article paru dans *Diabetes Care* expliquant qu'un déficit en vitamine D chez un patient diabétique de type 1 est un facteur prédictif indépendant de la présence de calcifications coronaires, elles-mêmes étant, chez ces patients, des marqueurs prédictifs d'événements coronaires.

Les résultats ont montré qu'en cas de déficit en vitamine D, le risque de présences de calcifications coronaires était multiplié par 3,3 à trois ans de suivi, après ajustement selon l'âge, le sexe et le nombre d'heures d'ensoleillement. En cas de taux insuffisant, ce risque était multiplié par 1,8.

De plus, « en l'absence de calcifications à trois ans de suivi, les patients présentant un déficit en vitamine D étaient davantage à risque de développer par la suite des calcifications. À trois ans, un déficit en vitamine D était davantage prédictif du développement ultérieur de calcifications chez les porteurs du polymorphisme M1T CC du récepteur de la vitamine D, par rapport aux porteurs du polymorphisme CT ou TT (risque multiplié par 6,5 versus 1,6).

Un déficit en vitamine D pourrait favoriser les calcifications coronaires par différents processus : via les taux de calcium, des processus inflammatoires, un impact sur le système rénine-angiotensine... ».

Cette étude met en avant l'importance d'un dosage régulier de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 1.

- 116) ROSIER F. *Un déficit en vitamine D est associé au développement de calcifications coronaires chez les diabétiques de type 1. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Pharmacie/Dossiers_medicaux/Diabete_de_type_2-une_therapeutique_progressive/10/9889 (consultée le 25/01/11)*

7.1.3. Vers une origine génétique des complications cardiovasculaires

Selon une méta-analyse regroupant 102 études et près de 700 000 patients qui n'avaient pas été victimes d'accidents vasculaires à l'inclusion et dont plus de 40 000 ont finalement présentés une maladie coronaire ou un accident vasculaire cérébrale (AVC), le diabète multiplie par deux le risque cardiovasculaire coronaire et une augmentation du risque d'AVC de 60 à 80% ainsi qu'une augmentation des décès d'origine cardiovasculaire.

Le tableau suivant rassemble les différents risques cardiovasculaires.

Tableau XI : rapport de risque d'évènements cardiovasculaires pour les patients déclarés diabétiques

Cible	Nombre de patients concernés	Rapport de risque et Intervalle de Confiance (IC) à 95%
	26505	2,00 (1,83-2,19)
Décès coronarien	11556	2,31 (2,05-2,60)
IDM non mortel	14741	1,82 (1,64-2,03)
AVC		
AVC ischémiques	3799	2,27 (1,95-2,65)
AVC hémorragiques	1183	1,56 (1,19-2,05)
AVC non classés	4973	1,84 (1,59-2,13)
Autres décès vasculaires	3826	1,73 (1,51-1,98)

Ic : intervalle de confiance

IDM : infarctus du myocarde

117) GAYET JL. Le diabète multiplie par 2 le risque d'évènements cardiovasculaires selon les données d'une méta-analyse par ailleurs très détaillée. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=60d2d089ff6945f4eea291ed28472ef6&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 15/11/10)

Il a également été mis en évidence des facteurs de risques :

- les femmes sont plus touchées que les hommes ;
- les patients entre 40 et 59 ans semblent plus sensibles que les sujets âgés de 70 ans et plus ;
- un mauvais contrôle de son diabète à savoir ici une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L.

Ces paramètres confirment donc des analyses issues de l'étude ACCORD.

Ce sont d'autres études qui ont peut être trouvé le lien entre cette pathologie et ces complications en avançant l'hypothèse d'une origine génétique sans toutefois pouvoir mettre en exergue le ou les gènes en cause.

Des travaux se sont notamment intéressés au gène de l'aldose réductase.

En effet, l'aldose réductase permet la conversion du glucose en sorbitol puis sa transformation en fructose dont l'innocuité est sérieusement remise en cause.

Des souris ayant un faible niveau d'expression de ce gène font peu de complications cardiovasculaires.

Chez des souris knock-out pour les récepteurs du LDL-cholestérol, on a mis en évidence le lien entre l'expression du gène de l'aldose réductase et les complications athérosclérotiques uniquement lorsque les conditions du diabète sont reproduites.

La mise en évidence, chez les diabétiques, des autres enzymes impliquées dans les processus de progression/régression de l'athérosclérose se poursuit actuellement afin de mettre à jour de nouvelles cibles thérapeutiques (pharmacologiques ou génétiques).

Deux autres études intéressantes ont été présentées.

La première étude (A Muendlein et coll.) a montré, dans une cohorte de 564 femmes, qu'il existe bien un lien entre la présence d'un variant (rs7903146) dans la transcription d'un gène (TCF7L2) responsable de l'augmentation du risque de diabète de type 2 et la présence de lésions coronaires significatives ($\geq 50\%$).

La seconde, réalisée par des investigateurs chinois (W Lu et coll.), a évalué le polymorphisme du récepteur RAGE (Receptor of Advanced Glycation End products) dans un échantillon de patients non-diabétiques ayant tous eu une coronarographie. Ces récepteurs jouent probablement un rôle important dans le développement et la progression de l'athérosclérose. Ils ont observé que la présence d'un certain variant (-347 TA+AA) augmente de façon indépendante la probabilité d'avoir des lésions coronaires significatives.

Ces études démontrent qu'il y a bien une relation d'ordre génétique mais la recherche des facteurs responsables du développement de problèmes athérosclérotiques s'avèrera sans doute plus délicate.

- 118) *American Diabetes Association (2010 ; Orlando). Imédia synthèse. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_date&date=20100730 (consultée le 10/10/10)*
- 119) *American Diabetes Association (2010 ; Orlando). GAYET JL . L'approche génétique du risque cardiovasculaire des diabétiques : de la physiopathologie à la clinique. In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=3b1e789d8a3cd392145cd1c8934af500&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 11/08/10)*

7.1.4. Effets cardiovasculaires des hypoglycémies

Deux études ont montré la valeur péjorative des hypoglycémies dans les risques cardiovasculaires (chez les diabétiques de type 2 pour la première et chez des personnes diabétiques ou non pour la seconde) indépendamment des autres variables.

Les risques cardiovasculaires encourus ne concernent pas spécifiquement les accidents ischémiques ou neurologiques mais une surmortalité hospitalière significative de 46% quel que soit le type d'hypoglycémies ($\leq 0.70\text{g/L}$) ou de 73% si on ne prend en compte que les hypoglycémies sévères ($\leq 0.50\text{g/L}$).

- 120) *SAUVANET JP. Valeur pronostique vasculaire péjorative des hypoglycémies, indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaires. In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=c5a4dabfed5487a22ad60cf6251cdc5d&from=date&date=20100730&page=> (consultée le 14/08/10)*

7.1.5. Modèles prédictifs de survenues de complications cardiovasculaires

Deux équipes suédoises de chercheurs ont mis au point séparément deux modèles prédictifs efficaces des risques de survenus de complications cardiovasculaires à 5 ans chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

Pour le diabète de type 2, le modèle se base sur une équation à 12 variables : âge de survenue du diabète, durée du diabète, rapport cholestérol total/ HDL-cholestérol, taux d'HbA_{1c}, pression artérielle systolique, infarctus du myocarde (IMC), tabagisme, sexe masculin, présence d'une microalbuminurie, d'une macroalbuminurie (> 200 µg/min), d'une fibrillation auriculaire, antécédents cardiovasculaires.

La prédiction du risque absolu d'évènements cardiovasculaires à 5 ans par rapport au risque observé avait un ratio de 1,04.

En ce qui concerne le modèle prédictif pour le diabète de type 1, il se base sur 9 variables : âge de survenue du diabète, durée du diabète, rapport Cholestérol total/HDL-Cholestérol, taux d'HbA_{1c}, IMC, pression artérielle systolique, tabagisme, macroalbuminurie, antécédents cardiovasculaires.

Le ratio était aussi bien corrélé puisqu'il était de 0,97.

Ces deux modèles testés sur un échantillon de patients suivis pendant 4 ans ont donné d'excellents résultats. Il serait intéressant de les tester sur une population d'un autre pays afin de vérifier leur efficacité selon le mode de vie.

121) *CUZIN E. Deux nouveaux modèles prédictifs du risque cardiovasculaire à 5 ans dans le diabète de type 1 et de type 2. In : Univadis.fr [en ligne]. Disponible sur http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2&sparam=acg,2,43071&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 21/11/10)*

7.1.6. Les complications microvasculaires des diabétiques de type 2

Un objectif d'hémoglobine glyquée de 6% ou moins chez des patients à haut risque cardiovasculaire (âgés de plus de 40 ans, diabétiques depuis 10 ans en moyenne, avec au moins deux facteurs de risque coronaires ou une coronaropathie diagnostiquée à l'entrée dans l'étude) semble contreproductif selon les chercheurs de l'étude Accord. En effet, non seulement cet objectif n'améliorerait pas le risque de néphropathies, de rétinopathies et de neuropathies périphériques mais on constate également dans le groupe traité une surmortalité qui a conduit à l'arrêt prématuré de cette étude. Cependant, l'âge et la durée du diabète importants des patients d'Accord peuvent en partie l'expliquer. Les seuls bénéfiques du traitement intensif concernent la macro- et micro-albuminurie et les opérations de la cataracte.

Il faut souligner que dans les études UKPDS et Advance qui cherchait également les conséquences d'un traitement intensif, le bénéfice est apparu clairement à l'issue de dix années de suivi. L'objectif d'hémoglobine glyquée était plus faible, il était de 6,5% et le traitement était différent .

Ces analyses controversées témoignent de la complexité à établir les tenants et les aboutissants de cette maladie et de ses complications. Il est important de chercher à obtenir une glycémie la plus proche possible de la normale mais cet objectif devrait être nuancé chez les personnes à haut risque cardiovasculaire.

122) *Impact-santé. Des résultats mitigés sur les complications microvasculaires. [en ligne]. In : Impact-santé. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/des_resultats_mitiges_sur_les_complications_microvasculaires_/6/13573 (consultée le 10/07/10)*

7.1.7. Le lien entre les produits avancés de la glycation (AGEs) et les complications micro- et macrovasculaires dans le diabète de type 1

Au cours du congrès de l'EASD 2010 a été présentée l'une des premières études qui avait pour but d'établir le rôle des AGEs (issus d'une hyperglycémie) dans les maladies cardiovasculaires chez le DT1.

Les chercheurs cherchaient le lien entre ces AGEs et la survenue d'événements cardiovasculaires, la mortalité toutes causes confondues et, par extension, l'implication de la dysfonction endothéliale, de l'insuffisance rénale (évaluée sur le débit de filtration glomérulaire (DFG), de l'inflammation (mesure de la CRP, IL-6...) et de la rigidité artérielle pour l'expliquer.

Des taux élevés d'AGEs sont associés à une augmentation de l'ordre de 1,3 de la morbi-mortalité cardiovasculaire, comme pour la mortalité toutes causes confondues dans le diabète de type 1, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires classiques.

En revanche, l'insuffisance rénale (pour laquelle le taux d'AGEs est inversement corrélé au DFG) n'explique que partiellement cette relation.

La dysfonction endothéliale et les marqueurs de l'inflammation semblent également corrélés à des taux élevés d'AGEs contrairement à la rigidité artérielle.

123) *BOUHANICK B. Les produits avancés de la glycation et la maladie cardiovasculaire : une bonne corrélation démontrée dans le diabète de type 1. In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=7f9bde18094e68c54dfe104492f5aa22&page=&id_auteur=307ee1b8482614a9c69baadc3cd18dcf&from=sommaire_auteur (consultée le 14/11/10)*

7.1.8. Risque de rétinopathies dans le DT2

Dans un contexte où le diabète de type 2, parfois nommé « diabète de l'âge mûr », survient de plus en plus tôt, une étude a mesuré l'évolution du risque de rétinopathie diabétique en fonction de l'âge du patient dans le DT2.

Il y avait 2516 patients à l'inclusion dont 455 dont le diabète avait été diagnostiqué avant 40 ans (âge moyen au diagnostic : 32,2 ans).

Le taux de rétinopathie diabétique toute sévérité, dans la cohorte à DT2 précoce, était de 26,9% chez des sujets d'âge moyen de 38,4 ans et pour une durée du diabète de 6,2 ans. Les chiffres correspondants dans la cohorte à début tardif étaient de 29,5%, à un âge moyen de 62,4 ans, et pour une durée du diabète de 6,4 ans.

Cette étude a montré que, plus que l'âge du patient, c'est l'ancienneté du diabète qui entre en compte pour le risque d'apparition d'une rétinopathie. Ce risque augmente de façon régulière dès lors que l'on dépasse les dix ans d'ancienneté quelque soit le diabète.

124) *PERROT J. Haut risque de rétinopathie diabétique significative, prématurée, dans le diabète de type 2 du sujet jeune. In : Univadis.fr [en ligne]. Disponible sur http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2&sparam=acg,2,43076&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 10/12/10)*

7.1.9. La neuropathie cardiaque

Alors que les diabétologues connaissent bien le risque de neuropathies qui peut toucher l'ensemble du système nerveux, la neuropathie cardiaque semble mal connue. Elle est pourtant détectable en subclinique (avant l'apparition de symptômes chez le patient) par l'étude des variations de l'espace R-R au cours d'un électrocardiogramme.

De plus, il a été montré que cette neuropathie était un fort prédicteur d'accidents cardiovasculaires.

Cette modification de la fréquence cardiaque a également été mise en évidence chez des personnes obèses chez lesquels il n'a pas été retrouvé de diabète. Ceci permet d'affirmer qu'il faut prendre en charge le plus tôt possible ce risque puisque le seul « traitement » actuel est une modification physiopathologique liée à une modification du régime alimentaire associé à une normalisation de la glycémie et de la tension artérielle.

Il a été montré également que les patients diabétiques ont du mal à réaliser une épreuve d'effort complète. Cette difficulté est liée en partie à cette neuropathie et à l'artériopathie. En effet, on a constaté que la neuropathie limite nettement l'accélération de la fréquence cardiaque, le patient réalisant donc une épreuve sous-maximale.

De même, la présence d'une neuropathie cardiaque s'accompagne d'un allongement du temps de récupération.

De plus, une autre étude française a démontré qu'à la suite de cette épreuve une phase de récupération anormalement prolongée est prédictive d'une surmortalité notamment de mort subite après infarctus du myocarde.

Cette valeur aggravante du risque de complications cardiovasculaires doit donc être prise en compte et recherchée.

Cette neuropathie entraîne également, chez le sujet diabétique, un déséquilibre des systèmes sympathiques et parasympathiques en faveur du sympathique ce qui contribue à l'augmentation de la tension artérielle, à la rigidification des artères, et donc aux complications microangiopathiques.

- 125) VALENSI P. *La neuropathie cardiaque, une complication méconnue des diabétologues.* In : *Diabeto.net* [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_date&date=20100927 (consultée le 12/03/11)

7.1.10. L'étude ADDITION

Son but était d'évaluer l'impact d'une prise en charge multifactorielle des facteurs de risque cardiovasculaire sur la morbi-mortalité correspondante chez des diabétiques de type 2 recrutés entre 2000 et 2006.

Le suivi à 10 ans après l'étude UKPDS révèle une différence sur la mortalité toutes causes confondues au bout de 30 ans, prouvant l'utilité de traiter le plus tôt possible le diabète .

Deux stratégies furent comparées au cours de cette étude :

- une stratégie intensive avec conseils hygiéno-diététiques, arrêt du tabac, activité physique (30 min/jour) ; une HbA_{1c} < 7% (avec début du traitement dès que l'HbA_{1c} > 6.5%, d'abord par la metformine et par tout autre traitement se révélant satisfaisant), un traitement antihypertenseur strict en privilégiant les IEC, un traitement luttant contre le cholestérol, la prise d'une faible dose d'aspirine en cas de traitement antihypertenseur ;
- les patients du groupe-témoin bénéficiaient d'une prise en charge la mieux adaptée mais ne recevaient pas de traitement intensif.

Le suivi à 20 ans n'avait révélé aucune différence entre les deux groupes même si, grâce aux conseils hygiéno-diététiques et à une prise en charge globale, on retrouvait, chez chacun des deux groupes, une diminution de morbi-mortalité toutes causes confondues.

Ainsi, même si on retrouve une différence de morbi-mortalité à 30 ans, la principale donnée à retenir est qu'une prise en charge multifactorielle est bénéfique quelque soit le taux d'HbA_{1c}.

126) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010).

BOUHANICK B. L'étude ADDITION : communication des résultats à 5 ans. In : Diabeto.net [en ligne].

Disponible sur : <http://easd2010.diabeto.net/index.php?>

pageID=a6f81879a6c0bed7e43d3a7ac7633644&page=&id_auteur=307ee1b8482614a9c69baadc3cd18dcf&from=sommaire_auteur (consultée le 15/12/10)

7.1.11. Conséquences potentiellement néfastes des fluctuations des taux d'HbA_{1c}

7.1.11.1. Le diabète de type 2

Des chercheurs japonais ont voulu établir le lien entre les fluctuations des taux d'HbA_{1c} et les maladies cardiovasculaires dans le DT2 puisque on sait que ces fluctuations accroissent le risque de macroangiopathies et de microangiopathies dans le DT1.

Après prise en compte de nombreux biais potentiels (tel que l'âge, le sexe, le tabagisme), l'analyse montre qu'il existe un facteur de risque multiplié par plus de 3 de survenue de maladie cardiovasculaire (ratio de risque = 3,38 ; intervalle de confiance à 95% [IC95] de 1,07 à 10,63 entre les taux d'HbA_{1c} les plus élevés et les plus faibles.

Ceci montre que le contrôle glycémique est un élément majeur du traitement thérapeutique et que, non seulement l'objectif glycémique doit être atteint mais également maintenu.

127) *PERROT J. Les fluctuations de l'HbA1c, annonciatrices de maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 ? In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2&sparam=acg,2,43103&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 18/02/11)*

7.1.11.2. Rôles des fluctuations glycémiques dans le diabète de type 1

Une communication ayant eu lieu au cours du congrès de l'EASD a permis de mettre en évidence chez des patients diabétiques de type 1 bien équilibrés avec un HbA_{1c} autour de 7% (divisés en deux groupes : un groupe victime de fréquentes hypoglycémies, à savoir autour de quatre par semaine, versus un groupe beaucoup moins sujet aux hypoglycémies), outre le fait qu'il y ait un risque accru de mort subite en cas d'hypoglycémies sévères (ce qui avait déjà été mis en évidence par l'étude ACCORD), qu'une variabilité importante et répétée de la glycémie serait délétère sur le plan vasculaire. Ceci se manifeste par une athérosclérose plus évoluée (évaluée notamment par l'épaisseur de la paroi intima-média).

En conclusion, il faut être prudent avec les insulines rapides et les sulfamides hypoglycémisants qui sont pourvoyeurs de plus grandes variations glycémiques. Les traitements qui offrent une plus grande stabilité glycémique sont à privilégier. C'est pourquoi

les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 vont certainement prendre une grande importance dans les années à venir.

Résumé des complications d'origine vasculaire :

Le diabète est une maladie chronique qui présente de nombreuses complications pouvant se révéler dramatiques. C'est pourquoi des études sont faites régulièrement pour mieux cerner ces complications.

Ainsi, on a appris qu'un patient diabétique a beaucoup plus de risque d'être atteint de complications cardiovasculaires s'il présente des antécédents de coronaropathies.

Un déficit en vitamine D étant un facteur prédisposant de coronaropathies, il devient aussi prédictif d'évènements cardiovasculaires. Un taux élevé d'AGEs est un autre des facteurs prédictifs de ce risque.

Quoi qu'il en soit, un patient diabétique présente un risque plus élevé d'avoir des problèmes cardiovasculaires.

De plus, selon certaines études, une HbA_{1c} inférieure ou égale à 6% semble favoriser les complications microvasculaires contrairement à d'autres études plus longues où une HbA_{1c} de l'ordre de 6,5% est apparue bénéfique au bout de 10 ans de suivi.

Il a été également démontré que l'ancienneté du diabète est corrélé au risque d'apparition de rétinopathies à partir de 10 ans d'ancienneté.

La neuropathie cardiaque est encore mal connue et pourtant est un facteur prédictif important d'accidents cardiovasculaires. Les chercheurs ont donc trouvé des moyens de la dépister le plus tôt possible afin d'avoir une prise en charge adaptée précoce.

Certaines études en cours avancent l'hypothèse d'une origine génétique pour les complications cardiovasculaires sans avoir, pour l'instant, identifier tous les gènes en cause.

D'autre part, il est mis en avant le rôle néfaste des hypoglycémies, de taux élevés d'HbA_{1c} et de fluctuations nombreuses et/ou importantes de la glycémie chez les patients diabétiques.

Afin de mieux évaluer les risques de complications cardiovasculaires, deux équipes de chercheurs suédois ont mis au point un modèle prédictif de ces complications pour un patient atteint de DT1 ou DT2. Il serait bon de tester ce modèle dans d'autres pays afin de vérifier son efficacité.

128) *BONNET F. Risque cardiovasculaire et diabète. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2&sparam=acg,2,43103&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 08/03/11)*

7.2. Diverses complications

7.2.1. Déficit cognitif

Alors qu'aujourd'hui on met beaucoup l'accent sur le taux d'HbA_{1c}, indicateur de la glycémie des 2 derniers mois, ainsi que sur les glycémies à jeun et postprandiales, de plus en plus d'études s'intéressent à l'impact des fortes variations glycémiques dans la journée. C'est le cas d'une étude italienne parue le 12 juillet dans Diabetes care. Elle a cherché un lien éventuel entre variations glycémiques et déficit cognitif. Pour se faire, étaient présents à l'inclusion 121 diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux. Les résultats obtenus ont permis de montrer une corrélation significative entre l'amplitude moyenne des variations glycémiques sur 24h et le score cognitif indépendamment de différents facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, les glycémies à jeun et post-prandiales, le taux d'HbA_{1c}, l'activité physique...

Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces variations glycémiques constantes entretiennent un stress oxydant néfaste pour le système neuronal.

129) *BAGOUET V. Les variations glycémiques altèrent la cognition. In : Impact-santé.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_actualites/les_variations_glycemiques_alterent_la_cognition_/1/13630 (consultée le 05/09/11)*

7.2.2. Affections musculo-squelettiques du membre supérieur

Une étude s'est intéressée en 2009 au lien possible entre le diabète et les affections locomotrices du membre supérieur. Pour se faire, elle comprenait à l'inclusion 96 patients diabétiques auxquels étaient appariés, en fonction de l'âge et du sexe, 100 personnes constituant le groupe-témoin.

Les résultats montrent une affection locomotrice chez 75% des diabétiques, généralement, au niveau du membre supérieur, et de façon plus fréquente que chez le groupe-témoin (53% ; $p = 0,02$).

Les pathologies principalement retrouvées furent :

- la capsulite de l'épaule (25%) ;
- le syndrome du canal carpien (20%) ;
- une ténosynovite (29%) ;
- une limitation de la mobilité articulaire (28%) ;
- une maladie de Dupuytren (13%).

Les taux d'HbA_{1c} étaient plus élevés chez les patients souffrant de ce type d'affections que chez les autres patients diabétiques (respectivement 9,1% vs 8% ; $p = 0,018$).

Les auteurs concluent donc en déclarant qu'il serait logique que ces affections soient vues comme des complications diabétiques dénonciatrices d'objectifs glycémiques non atteints. Ils ont remarqué que ce type d'affections coexistait souvent avec d'autres complications.

L'association « capsulite de l'épaule + neuropathie et/ou rétinopathie » fut souvent retrouvée.

130) RAMCHURN N, MASHAMBA C, LEITCH E et al. *Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. European Journal of Intern Medicine, 2009,20,7, p.718-721*

7.2.3. Surmortalité dans le diabète de type 1

Une équipe américaine de l'université de Pittsburg a entrepris d'évaluer à long terme (33 ans) la mortalité toutes causes des sujets atteints de DT1 et la tendance évolutive de cette mortalité. Leur conclusion est assez éloquente puisqu'elle souligne qu'aujourd'hui encore les complications diabétiques sont trop souvent mortelles même si la tendance est à la baisse.

Sur 1043 patients à l'inclusion, 26% sont décédés soit un risque de mortalité 7 fois plus élevés que dans la population générale locale.

L'analyse selon l'année du diagnostic du DT1 laisse apparaître une tendance à l'amélioration des SMR (services médicaux rendus).

L'analyse comparative selon divers critères laisse apparaître les résultats suivants :

- il n'y a pas de différence de mortalité significative selon le sexe ;
- la probabilité de décès s'est avérée, chez les femmes atteintes de DT1, en comparaison des femmes issues d'un groupe contrôle, plus de 13 fois accrue.

L'analyse selon l'ethnie révèle une survie significativement moindre chez les Afro-américains que chez les Caucasiens (57,2% vs 82,7%), sans différence significative de SMR (7,5 vs 7,4).

Cette vaste étude épidémiologique montre un risque de mortalité lié au DT1 restant multiplié par 7 dans le début des années 80 malgré une tendance à la baisse au fil du temps certainement lié à l'évolution de la prise en charge et des traitements. En ce qui concerne le XXI^{ème} siècle, il serait intéressant de renouveler cette étude pour connaître l'impact des thérapeutiques très innovantes apparues dernièrement, notamment les inhibiteurs de DPP-4 et les analogues du GLP-1.

Cette étude nous incite également à suivre avec plus d'attention les populations féminines et afro-américaines atteintes de DT1.

131) *SECRETAM et al. All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. The Allegheny County type 1 diabetes registry. Diabetes Care, 2010, 33, 2573-2579*

132) *GOLDGEWICHT C. Diabète de type 1 : la mortalité est encore trop élevée. In : Univadis.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_JIMNews_Article?profileAOI=4&profileAOIName=Diab%E8te&sparam=jim,,45151 (consultée le 21/01/11)*

7.2.4. Les cancers

A la suite de la publication commune à Joint statement de l'ADA et de la société américaine de cancer (Giovannucci et al. *Diabetes care* 2010) dans la revue *Diabetologia* le 26 juin 2009 d'une étude suggérant une augmentation du risque de cancer chez les diabétiques de type 2 traités avec de l'insuline glargine (Lantus®), un rapport de consensus fut signé par l'ADA, la société américaine du cancer (ASCO), et les sociétés savantes européennes des deux domaines et publié dans le numéro de juillet 2010 de la revue *Diabetes*.

Plusieurs méta-analyses parues depuis 2005 indiquent que les diabétiques ont un risque relativement plus élevé de développer certains cancers que les non-diabétiques. C'est le cas pour le cancer du sein (après la ménopause), le cancer colorectal, de l'endomètre, du foie, du pancréas et de la vessie. Le diabète représente un surrisque indépendant de l'obésité mais d'après UKPDS et VADT un contrôle strict de la glycémie ne réduit pas ce risque.

En 2005, une étude publiée dans le *JAMA* montrait que l'hyperglycémie induisait une surmortalité chez les personnes atteintes de cancer indépendamment d'un surpoids ou d'une éventuelle obésité. Elle indiquait que de nombreux paramètres tels que hyperinsulinémie, hyperglycémie, adiposité, inflammation, traitement étaient susceptibles de favoriser la survenue d'un cancer ou encore d'en accélérer sa croissance. De plus, les dépistages de cancers sont moins fréquents dans cette population.

Une étude allemande annonçait un lien entre insuline glargine et cancer mais la présence de nombreux biais rendent caduque cette analyse.

Cependant, un résultat ressort systématiquement des études : l'effet protecteur de la metformine.

Le risque de cancer ne devrait pas être un critère majeur de choix du traitement antidiabétique. Il est important de prendre le patient dans sa globalité sans rester focalisé sur son diabète et donc, en plus des recommandations habituelles concernant l'hygiène de vie, il est nécessaire de renforcer le dépistage de cancers chez le patient diabétique.

133) *HEMKENS LG, GROUVEN U, BENDER R et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia, 2009, 52, 9, p.1732-1744*

7.2.5. Lien entre apnée du sommeil et neuropathies périphériques dans le DT2

Une étude anglo-saxonne portant sur 143 patients diabétiques de type 2 évalue le lien entre apnée du sommeil et neuropathies périphériques. Des apnées du sommeil ont été diagnostiqués chez la moitié d'entre eux et 46% souffraient de neuropathies périphériques.

Les apnées du sommeil sont associées aux neuropathies périphériques chez le diabétique.

La prévalence de ces neuropathies est significativement supérieure chez les patients atteints d'apnées que chez les patients non atteints : 58% contre 32%.

Après prise en compte des différents biais (pression artérielle, HbA_{1c}, cholestérol total, ancienneté du diabète, tabagisme, alcoolisme, sexe, fonction rénale, âge, IMC, traitements en cours), le risque relatif de neuropathies apparaît multiplié par 3 chez les patients apnéiques.

Il faudra donc rechercher une éventuelle neuropathie, notamment des membres inférieurs en raison des problèmes éventuellement liés au pied du diabétique, chez un patient diabétique atteint d'apnées du sommeil, l'avertir des risques concernant le pied, et lui donner des conseils d'hygiène des pieds pour prévenir ce genre de risques. A l'inverse, chez un patient diabétique atteint de neuropathie périphérique, il faut proposer un dépistage des apnées du sommeil.

- 134) *Impact-santé. Les apnées du sommeil sont délétères chez le diabétique. [en ligne]. In : Impact-santé. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_apnees_du_sommeil_sont_deleteres_chez_le_diabetique_/6/14491 (consultée le 19/11/10)*

7.2.6. Diabète et ostéoporose

Le risque d'ostéoporose lié au diabète est déjà connu. On sait que l'ostéoporose entraîne une fragilité osseuse qui est évaluée par ostéodensitométrie. Cependant, il existe une discordance entre l'évaluation du risque de fractures en fonction des mesures ostéodensitométriques prises chez le diabétique (type 1 ou 2) et le risque fracturaire réellement rencontré. Les analyses réalisées ces dernières années s'opposent aux évaluations de ce risque basées sur ces mesures de densitométrie.

En effet, contrairement aux mesures ostéodensitométriques qui annonçaient une diminution du risque fracturaire de 25% chez le diabétique de type 1 et une augmentation du risque fracturaire de 40% chez le diabétique de type 2, elles ont abouti à une augmentation du risque relatif de 1,7 dans le diabète de type 2 et de 6 dans le diabète de type 1. La mise en garde des patients atteints de DT2 ne suffit pas à expliquer ces valeurs. Ceci sous-entend le manque d'utilité des résultats de mesures ostéodensitométriques comme facteur prédictif de fracture chez le diabétique.

Les hypothèses de cette discordance sont les suivantes :

- liées directement à l'hyperglycémie :
 - augmentation de la calciurie,
 - altération de la fonction des cellules osseuses et du métabolisme de la parathormone,
 - altération de la glycation du collagène ;

Tous ces effets aboutiraient à une structure osseuse anormale et fragilisée non révélée par l'ostéodensitométrie.

- liées aux effets indirects :
 - altération de la fonction rénale,
 - effets cardiovasculaires : athérosclérose,...
 - neuropathie qui peut entraîner, dans certains cas, un certain degré d'immobilisation.

Il existe une réelle différence, en particulier chez le diabétique de type 2, entre le risque fracturaire estimé et le risque fracturaire constaté.

Ensuite, toujours à propos du lien entre diabète et os, il est rappelé l'effet des glitazones sur les os qui avait été mis en évidence avec l'étude ADOPT (avec la rosiglitazone) puis confirmé par d'autres études que ce soit pour la rosiglitazone ou la pioglitazone. Ces deux molécules entraînaient une augmentation du risque fracturaire (d'un facteur 2 chez la femme et de 30% chez l'homme) par augmentation de l'activité ostéoclastique. Leur principale action réside, cependant, en l'augmentation de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en adipocytes diminuant, par la même, la formation des ostéoblastes. Ainsi, elles augmentent l'activité ostéoclastique et diminuent l'activité ostéoblastique. On sait que ce risque est moins important chez l'homme du fait de la présence de testostérone qui s'oppose à l'augmentation de la différenciation des adipocytes au détriment des ostéoblastes.

De nouvelles études ont révélé qu'il existe, malgré la corrélation positive entre le taux d'insuline (en particulier chez le sujet insulino-résistant) et la densité minérale osseuse, une augmentation du risque fracturaire chez le patient traité par insuline. L'hypothèse avancée est que ce risque ne serait pas lié à une fragilisation osseuse mais plutôt à l'augmentation du risque de chute notamment à l'occasion d'hypoglycémies car on ne retrouve pas ce risque accru avec la metformine.

De plus, chez l'animal, il semblerait que les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues de la GLP-1 aient un effet favorable sur ce risque en freinant la transformation des cellules souches mésenchymateuses en adipocytes. Cet effet pourrait s'expliquer par la présence, chez le rongeur, sur les cellules C à calcitonine de récepteurs à la GLP-1 qui entraînent l'augmentation de la production de calcitonine. Cet effet favorable reste donc à démontrer chez l'homme en sachant qu'il n'existe pas de tels récepteurs sur les cellules C humaines.

Il a été évoqué l'effet des inhibiteurs de DPP-4 qui, contrairement aux analogues de la GLP-1, augmentent le GIP qui, lui-même, pourrait avoir des effets directs sur le métabolisme osseux en diminuant la résorption osseuse et en stimulant la synthèse osseuse (ceci en permettant préférentiellement la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes).

Les complications diabétiques les plus fréquentes sont d'origine vasculaire mais elles peuvent toucher bien d'autres domaines. Il a été prouvé un lien entre fluctuations glycémiques importantes et déficit cognitif.

De même, des taux élevés d'HbA_{1c} pourraient être un facteur prédisposant aux affections locomotrices du membre supérieur.

Des études de mortalité ont montré qu'une femme diabétique a un plus grand risque de décès qu'une femme non diabétique, que la population caucasienne est moins touchée que la population afro-américaine. Il est à noter qu'il n'a pas été constaté de différences selon le sexe.

Des études ont montré que les patients diabétiques sont plus touchés par les cancers que le reste de la population. Il faut donc que les dépistages de cancers soient plus nombreux et plus précoces pour cette population.

Il a été démontré que le risque relatif de neuropathies était multiplié par 3 chez les patients apnéiques. Il faudra donc rechercher des neuropathies chez ces patients et mettre en garde les patients diabétiques apnéiques surtout en ce qui concerne l'hygiène de leurs pieds.

Des chercheurs ont mis en évidence le manque de pertinence des mesures ostéodensitométriques quant aux risques fracturaires. Ils énoncent deux hypothèses pour expliquer cette incohérence.

De plus, les patients traités par insuline (surtout en raison de chutes liées aux hypoglycémies) ou glitazones présentent un risque fracturaire plus important.

Les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues de la GLP-1 ont un effet favorable sur ce risque en freinant la transformation des cellules souches mésenchymateuses en adipocytes. Cet effet serait dû également à d'autres actions qu'il reste encore à démontrer.

135) PENFORNIS A. *Diabète et os corrélés*. In : *Diabeto.net [en ligne]*. Disponible sur : <http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=2f18c32724ac3d45221e187148a1b448&from=date&date=20100927&page=> (consultée le 08/12/10)

8. Conclusion

Le diabète est une maladie chronique qui fait l'objet de recherches constantes, c'est pourquoi il est impossible et frustrant de ne pouvoir cerner totalement ce sujet. Je pourrais, par exemple, parler de la découverte du gène RFX6 qui code pour un facteur de transcription qui pourrait avoir un rôle dans le développement de l'endoderme et dans la différenciation des cellules des îlots de Langerhans, ou bien de l'avenir de la thérapeutique qui sera de plus en plus personnalisée, grâce notamment à la pharmacogénomique.

Mais plutôt que d'annoncer les toutes dernières découvertes, il vaut mieux penser à un sujet d'actualité sur lequel il y a encore des progrès à faire, l'éducation thérapeutique que ce soit en ce qui concerne le diabète mais aussi la santé en générale.

Les dépistages doivent être plus nombreux et mieux ciblés. Il doit être proposé aux patients des séances d'éducation thérapeutique dans le but de mieux prévenir les complications des maladies chroniques et d'améliorer leur qualité de vie.

Des cours d'éducation sur le thème de la santé devraient être mis en place dans les établissements scolaires pour que tous puissent adopter très vite une hygiène de vie saine, et de bonnes habitudes alimentaires afin de diminuer l'impact des facteurs de risque tel que l'obésité abdominale chez l'homme.

En effet, à la suite d'une découverte de diabète la première démarche doit être des mesures hygiéno-diététiques bien souvent non appliquées jusqu'alors.

Il faut également se rappeler que les médecins, influencés par l'appréhension de leurs patients, tardent bien souvent à la mise en place d'une insulinothérapie. Ce retard a de graves conséquences sur l'évolution du diabète. Il faut donc également rassurer le patient sur ce type de traitement et le préparer à cette éventualité bien avant qu'il devienne nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Fédération française de cardiologie. Brochure intitulée Diabète. Paris : Imprimerie CARACTERES S.A.S, 2010..... 17
- 2) ROSIER F. Les coûts liés au diabète ont explosé. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_-_Medecine/_Les_couts_lies_au_diabete_ont_explose_/1/15187. (page consultée le 08/09/2011) 17
- 3) Organisation mondiale de la santé. Diabète . In : OMS [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html> (consultée le 06/09/11) 20
- 4) PAPE G. Diabète de type 2 : une thérapeutique progressive. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Pharmacie/Dossiers_medicaux/Diabete_de_type_2-une_therapeutique_progressive/10/9889 (consultée le 25/07/10) 22
- 5) Mojibian M, Chakir H, Lefebvre DE, et al.. Diabetes-specific HLA-DR-restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody-negative patients with type 1 diabetes. Diabetes, 2009, Août, 58, 8, p.1789-1796..... 24
- 6) BD. Le diabète gestationnel. In : BD. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=14019> (page consultée le 26/07/2010) 26
- 7) CHRISTINMAITRE S. Le diabète au féminin. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_dossiers_medicaux/le_diabete_au_feminin/10/3352 (page consultée le 25/07/10) 26
- 8) PRUVOST J. Le diabète gestationnel. In : Association Française des Diabétiques. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afd.asso.fr/j-ai-le-diabete/diabete-au-feminin/le-diabete-gestationnel-001296> (consultée le 26/07/10) 26
- 9) LANGER B. Nouvelles définitions du diabète gestationnel. In : Société Française de Médecine Périnatale. [en ligne]. Disponible sur : http://www.sfmp.net/modules/pdf_generate.php?id_article=42607317ab6d5a4ca8e85436b716f36c (consultée le 29/07/10) 27
- 10) SABOUHI A. Mieux repérer les femmes à risque de diabète gestationnel. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_-_Medecine/Mieux_reperer_les_femmes_a_risque_de_diabete_gestationnel/1/15559 (consultée le 25/07/10) 28
- 11) 46th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. (2010 ; Stockholm). SCHLIENGER JL. Les nouveaux critères du diabète gestationnel mis à l'épreuve. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur : <http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=f86053fa5ab0d4ac4b24fd7093fb0f4a&from=date&date=20100921&page=> (consultée le 15/11/10) 28
- 12) Impact-santé. Diabète gestationnel : La pertinence des nouveaux critères diagnostiques. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Diabete_gestationnel_-_la_pertinence_des_nouveaux_criteres_diagnostiques_/6/14482 (consultée le 16/11/10) .. 28

- 13) American Diabetes Association (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL . La résistance au GLP-1 joue-t-elle un rôle dans la pathogénie du diabète gestationnel ?. In : Mediscoop. Disponible sur : http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=099715944b6dc803b18a9a9495324b9a&from=moteur_recherche&page=&cle=glp-1&combinaison=AND&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&lmr=&rsa= (consultée le 18/11/10)..... 29
- 14) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). MOUKHLIS R. Le diabète gestationnel est-il associé à une résistance à la GLP-1 ?. In : Mediscoop. [en ligne]. Disponible sur http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=b2374a70c02a6f8c4723d3cc4428f814&from=moteur_recherche&page=&cle=glp-1&combinaison=AND&id_auteur=a840a745d4a7786fc851662e5ad8dacf&lmr=&rsa= (consultée le 19/10/10)..... 30
- 15) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. Macrosomie fœtale : obésité, diabète et « diabésité ». A chacune sa part. In : Mediscoop. [en ligne]. Disponible sur http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=c3c1bac0a2604ffc16d21138a03a7d97&from=moteur_recherche&page=&cle=macrosomie&combinaison=AND&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&lmr=&rsa= (consultée le 15/10/10) 30
- 16) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). PERROT J. Diabète gestationnel : un taux d'HbA1c élevé en fin de grossesse multiplie par 3 le risque d'enfant trop gros et par 6 le risque d'hypoglycémie néonatale. In : Univadis. [en ligne]. Disponible sur : http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2&sparam=acg,2,43073&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 15/11/10)..... 31
- 17) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SCHLIENGER JL. Diabète gestationnel et metformine : un futur immédiat. In : Diabeto.net.[en ligne]. Disponible sur : <http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=d4adc126d129edee04538c6a0ea674d1&from=date&date=20100921&page=> (consultée le 15/11/10)..... 32
- 18) VIRALLY M. L'HbA1c est un bon marqueur du risque ultérieur de diabète, de maladie coronaire et d'AVC. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_mise_au_point/l_hba1c_est_un_bon_marqueur_du_risque_ulterieur_de_diabete_de_maladie_coronaire_et_d_avc/16/12641 (consultée le 16/11/10) 34
- 19) FAGOT-CAMPAGNA A. , WEILL A. , PAUMIER A., et al. Que retenir du bilan d'ENTRED 2007-2010 ? In : INVS. [en ligne]. Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=299 (consultée le 02/02/11) 36
- 20) BAULT E. Le diabète vu par les patients. In : Mediscoop. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Le__diabete_vu_par_les_patients__/6/14486 (consultée le 10/01/11)..... 37
- 21) PEYROT M. Les freins à l'observance de l'insulinothérapie mieux cernés. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_freins_a_l__observance_de_l__insulinotherapie_mieux_cernes_/6/14483 (consultée le 25/11/10) .. 38

- 22) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). BAUDUCEAU B. Le diabète chez les populations particulières. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_interviews (consultée le 14/11/10)..... 39
- 23) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). BOUHANICK B. Pancréatite aiguë et diabète : où en est-on ? . In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=e4bf4343a43f031812f4668d529c71ad&page=&id_auteur=307ee1b8482614a9c69baadc3cd18dcf&from=sommaire_auteur (consultée le 10/01/11) 39
- 24) VUPPUTURI S, NICHOLS G, LAU H, et al. Risk of Progression of Nephropathy in a Population-Based Sample with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011, 91, p.246-252..... 40
- 25) Impact-santé. Un risque dès l'enfance. [en ligne]. In : Impact-santé. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_congres/un_risque_des_1_enfance_/6/13579 (consultée le 18/08/10) 41
- 26) Cours de nutrition de M. DESPORT..... 43
- 27) Novo Nordisk. L'alimentation dans le diabète de type 2. In : Diabète.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.diabete.fr/website/content/living-with-diabetes/vivre-avec-un-diabete-de-type-2/une_nourriture_saine.aspx (consultée le 16/09/11) 45
- 28) PASSA P. Glucides et santé : état des lieux, évaluation et recommandations. In : La documentation française [en ligne]. Disponible sur <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000493/index.shtml> (consultée le 15/06/10) 48
- 29) Institut de veille sanitaire. Résultats portant sur l'information et la démarche éducative dans Entred-métropole 2007-2010. In : InVS [en ligne]. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_educative.htm (consultée le 08/07/10) 49
- 30) MASSEBOEUF N. Recommandations de bonnes pratiques. Education diététique du diabétique de type 2. In : ALFEDIAM. [en ligne]. Disponible sur http://www.alfediam.org/membres/recommandations/alimentation_dt2.pdf (consultée le 03/03/11) 49
- 31) American Diabetes Association (Opus 7 ; abstract 40 ; 2010 ; Orlando). MIELE L. et al. Body weight increase during the first year of insulin treatment in patients with type 2 diabetes melitus : a systemic review and meta-analysis of different insulin regimens 51
- 32) Le Monde. Les boissons "light" et l'aspartame seraient dangereux pour les femmes enceintes [en ligne]. Disponible sur http://www.lemonde.fr/societe/article/2011/01/12/les-boissons-light-seraient-dangereuses-pour-les-femmes-enceintes_1464874_3224.html (consultée le 10/12/10) 52
- 33) LAMOTTE C. L'arme secrète de Coca-Cola et PepsiCo Stevia. Une petite plante bouleverse le monde de l'alimentaire. In : Le Point [en ligne]. Disponible sur http://www.lepoint.fr/economie/l-arme-secrete-de-coca-cola-et-pepsico-20-05-2010-1273837_28.php (consultée le 10/11/10) 53
- 34) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). MOUKHLIS R. Effets de l'exercice sans restriction de calorie sur le rapport muscle/graisse et la sensibilité à insuline in vivo chez

des garçons obèses : une étude contrôlée randomisée. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://www.diabeto.net/index.php (consultée le 15/12/10)	54
35) Impact-santé. La caféine prévient les hypoglycémies des DT1 pendant l'exercice. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_congres/la_cafeine_previent_les_hypoglycemies_des_dt1_pendant_l_exercice/6/13570 (consultée le 12/08/10)	55
36) CHARBONNEL B., BERTRAND D., SAOUT M. et al. Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient. In : sante.gouv.fr. [en ligne]. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf (consulté le 08/06/10)	57
37) CHARBONNEL B., BERTRAND D., SAOUT M. et al. Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient. In : sante.gouv.fr. [en ligne]. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf (consulté le 08/06/10)	58
38) Assurance-Maladie. SOPHIA. [en ligne]. Disponible sur http://www.sophia-infoservice.fr/ (consultée le 12/12/10)	60
39) FRICHET L. Diabète : les succès du suivi téléphonique. In : Mediscoop [en ligne]. Disponible sur : http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=newsletter_mediscoop&from=accueil (consultée le 10/11/10)	60
40) TRANTHIMY L. Diabète : Sophia s'étend à huit nouveaux départements. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_actualites/diabete_sophia_s_etend_a_huit_nouveaux_departements/1/15161 (consultée le 01/12/10)	60
41) DIABEO [en ligne]. Disponible sur http://www.diabeo.com/ (consultée le 10/03/11)	62
42) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). MOUKHLIS R. L'éducation thérapeutique du patient diabétique par télé-médecine versus celle enseignée par programme éducatif. In : Diabeto.net. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=4fda28635ccf749d59c3cbdf1917473d&from=date&date=20100627&page= (consultée le 30/09/10)	63
43) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. La découverte d'un diabète au cours d'une hospitalisation nécessite une stratégie éducative irréprochable pour que les messages essentiels soient bien compris et retenus. In : Diabeto.net. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=c949e8448562c8d1e1d4992786d752d1&from=date&date=20100627&page= (consultée le 02/10/11)	64
44) MOULUN AG. Education thérapeutique : le décret sur les programmes d'apprentissage publié. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_actualites/education_therapeutique_le_decret_sur_les_programmes_d_apprentissage_public/9/13938 (consultée le 07/09/10)	64
45) BD Medical. Choix de la zone d'injection. In : BD.com [en ligne]. Disponible sur : http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=14069 (consultée le 19/09/10)	66
46) Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. AVIS DE LA COMMISSION 8 février 2011 Produits : Dispositifs médicaux pour Autosurveillance et Autotraitement. In : Haute autorité de santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-	

04/autosurveillance_et_autotraitement-08_fevrier_2011_3286_avis.pdf (consultée le 03/03/11)
68

- 47) BAGOUET V. et al. Diabète : la HAS ne soutient pas la limitation du remboursement à 200 bandelettes par an. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Pharmacie/_Pharmacie__Actualites/Diabete_-_la_HAS_ne_soutient_pas_la_limitation_du_remboursement_a_200_bandelettes_par_an_/9/16345 (consultée le 20/02/11) 68
- 48) Association française des diabétiques. PLFSS 2011, Les ballons de baudruche se dégonflent. In : AFD.asso.fr [en ligne]. Disponible sur <http://www.afd.asso.fr/actualites/plfss-2011-les-ballons-de-baudruche-se-degonflent-00986> (consultée le 11/10/10)..... 69
- 49) Grimaldi A. L'autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 : faut-il revoir les recommandations ? Médecine des maladies Métaboliques, 2010, 4 (Suppl.1), p. 26-31 70
- 50) WANG J, ZBIGOR JC, MATTHEWS JT, et al. Self-monitoring of blood glucose is associated with problem-solving skills in hyperglycemia and hypoglycemia. Diabetes, 2010, 59(Suppl.1), A30 [Abstract 111-OR] 70
- 51) SAUVANET JP. Autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : l'importance de l'éducation du patient. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://www.diabeto.net/index.php?pageID=d4ee724e2ac8b7352a536bdb6381529&id_categorie=1544&id_dossier=33&from=dossier (consultée le 01/02/11) 70
- 52) LABERTONIE M. Aider le patient diabétique à choisir son lecteur de glycémie. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_fiches_conseil/aider_le_patient_diabetique_a_choisir_son_lecteur_de_glycemie/12/15617 (consultée le 02/02/11) 72
- 53) Impact-santé. Lecteurs de glycémie : quoi de neuf ? [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Mise_au_point/Lecteurs_de_glycemie_-_quoi_de_neuf_/16/17971 (consultée le 10/06/11) 74
- 54) BERNANOSE P. DIABÈTE : SANOFI lance 2 lecteurs de glycémie. In : Santé log [en ligne]. Disponible sur http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-diabegravete-sanofi-lance-2-lecteurs-de-glyceacutemie_3996_lirelasuite.htm (consultée le 29/09/10) 74
- 55) Impact-santé. FACILITER L'AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE LA TECHNOLOGIE «NO CODING». In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/pharmacie/pharmacie_dossiers_medicaux/faciliter_l_autosurveillance_glycemique_la_technologie_no_coding_/10/3340 (consultée le 02/12/10). 75
- 56) VITAL DURAND D., LE JEUNNE C.. Guide pratique des médicaments DOROSZ. Paris : Maloine, 2010, 1860 p. 80
- 57) Impact-santé. Les incrétones à l'honneur. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/les_incretines_a_l_honneur/6/13564 (consultée le 13/08/10) 80
- 58) Impact-santé. Les incrétones à l'honneur. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/les_incretines_a_l_honneur/6/13564 (consultée le 13/08/10) 81

- 59) ROSIER F. Le mode d'action de la metformine est enfin compris. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_-_Medecine/Le_mode_d_action_de_la_metformine_est_enfin_compris/1/13850 (consultée le 13/09/10) 82
- 60) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). ROUSSEL R., Nouvelles données sur la metformine. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=42b12bec9ef2e97f3c994d7824d68a11&from=moteur_recherche&page=&combinaison=OR&id_auteur=7b63c2295920d59e052689a54cb91393&lmr=&rsa= (consultée le 10/08/10) 82
- 61) Impact-santé. La rosiglitazone continue de faire couler de l'encre. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_congres/la_rosiglitazone_continue_de_faire_couler_de_l_encre_/6/13575 (consultée le 15/07/10) 83
- 62) Commentaires extraits du cours de Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud. 84
- 63) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. Bilan cardiovasculaire positif pour la pioglitazone. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Bilan_cardiovasculaire_positif_pour_la_pioglitazone_/6/14492 (consultée le 10/08/10). 85
- 64) SABOUHI A. Mise en garde sur l'utilisation au long cours de la pioglitazone. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Actualites_medicaments/Mise_en_garde_sur_l_utilisation_au_long_cours_de_la_pioglitazone/23/17302 (consultée le 25/04/11). 86
- 65) AFSSAPS. Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) – Communiqué. In : AFSSAPS [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communique> (consultée le 08/09/11) 86
- 66) Impact-santé. L'association de la saxagliptine à la metformine vs metformine + glipizide : une étude de non-infériorité. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/L_association_de_la_saxagliptine_a_la_metformine_vs_metformine__glipizide_-_une_etude_de_non-inferiorite/6/14787 (consultée le 15/11/10) 87
- 67) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. L'association de la saxagliptine à la metformine vs metformine + glipizide : une étude de non-infériorité de 52 semaines. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=ea031d198fdaec19eeb87628ecd7bdb5&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10) 87
- 68) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. La saxagliptine améliore le contrôle glycémique et est bien tolérée chez les diabétiques de type 2 (DT2) atteints d'insuffisance rénale chronique : étude de 12 semaines vs placebo. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=426ea1b48d4a62ea2a1037e33d6744ce&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10) 88

- 69) NAUCK M., RATNER R., KAPITZA C. et al, Treatment With the Human Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Analog Taspoglutide in Combination With Metformin Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. A double-blind placebo-controlled study. In : *Diabetes Care*, 2009. [en ligne]. Disponible sur : <http://care.diabetesjournals.org/content/32/7/1237.short> (consultée le 04/06/10) 89
- 70) Impact-santé. Les agonistes des récepteurs GLP-1 omniprésents. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_agonistes_des_recepteurs_GLP-1_omnipresents/6/14786 (consultée le 16/11/10) 90
- 71) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. Taspoglutide, un analogue synthétique du GLP-1 humain à administration hebdomadaire : résultats du programme clinique de phase 3 : T-EMERGE. In : *Diabeto.net* [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=1a349b2ce5ee21b8bdfdf5198530e83d&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10) 90
- 72) Impact-santé. L' intérêt d'associer les analogues du GLP-1 à l'insuline conforté. In : *Impact-santé* [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/L__interet_d_associer_les_analogues_du_GLP1_a_l_insuline_conforte_/6/14479 (consultée le 15/10/10) 91
- 73) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. L'exénatide à longue durée d'action supplante l'insuline glargine pour son efficacité hypoglycémiant mais plusieurs points de tolérance restent à préciser. In : *Diabeto.net* [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=d9cffd7fa2389a7281aa2a371d34385d&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 18/10/10) 93
- 74) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. Les formes à effet prolongé des agonistes de récepteurs GLP-1 gagnent en confort d'utilisation mais plusieurs questions restent sans réponse. In : *Diabeto.net* [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=ed97674de3e7ec7930810967ca758f5d&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 15/10/10) 93
- 75) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. L'exénatide limite la prise de poids induite par la pioglitazone. In : *Diabeto.net* [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=04ffe9fa1c4a8a3f4c613ddd403e733e&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 20/10/10) 94
- 76) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). GAYET JL. Les agonistes des récepteurs GLP-1 omniprésents. In : *Impact-santé* [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_agonistes_des_recepteurs_GLP-1_omnipresents/6/14786 (consultée le 10/08/10) 95
- 77) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. L'implant sous-cutané : un nouveau mode de délivrance de l'exénatide ? In : *Diabeto.net* [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=98297d4bf7ad721c18fca>

c5646365f64&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 18/08/10).....	95
78) Impact-santé. L' intérêt d'associer les analogues du GLP-1 à l'insuline conforté. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/L__interet_d_associer_les_analogues_du_GLP-1_a_l_insuline_conforte_/6/14479 (consultée le 15/10/10)	96
79) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 159 ; Stockholm ; 2010). VRANG N. et al. liraglutide regulates key hypothalamic appetite-related signals in diet induced obese rats	96
80) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 835 ; Stockholm ; 2010). RUSSEL-JONES et al. a meta-analysis of weight loss incurred by liraglutide in patients with type 2 diabetes with and without gastro-intestinal side-effects	96
81) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 157; Stockholm ; 2010). HIRANO T. et al. incretines directly suppress the developement of macrophage-driven atherosclerosis in apolipoprotein E null-mice	97
82) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Opus 158; Stockholm ; 2010). DEAR AE. liraglutid inhibits endothelial cell dysfunction and expression of vascular adhesion molecules in an ApoE mouse model of atherogenesis	97
83) Impact-santé. Effet de la dapagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Effet_de_la_dapagliflozine_chez_des_patients_diabetiques_de_type_2_insuffisamment_controls_par_la_metformine/6/14785 (consultée le 05/03/11)	99
84) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. Effet de la dapagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés par la metformine. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=010d6e463e60619ea081ff6cba605757&from=date&date=20100627&page=1 (consultée le 10/09/10)	99
85) BAILEY CJ. , GROSS JL., PIETERS A. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, 26/06/2010, Volume 375, Issue 9733, p. 2223 – 2233.	99
86) Impact-santé. Les espoirs de la dapagliflozine. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_espoirs_de_la_dapagliflozine/6/14493 (consultée le 10/10/10)	99
87) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. La canagliflozine, un nouvel inhibiteur de la réabsorption rénale du glucose. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=17d77b5ff205d624418b4c82f53dad14&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 10/08/10)	99
88) SCHENCKERY J. Inter indications élargies pour la sitagliptine. In : Impact-santé. [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Inter_indications_elargies_pour_la_sitagliptine_/6/14485 (consultée le 10/11/10)	100

- 89) HENRY R., LINCOFF AM., MUDALIAR S. et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α/γ agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *The Lancet*, 11/07/2009, Volume 374, Issue 9684, p. 126 – 135. 101
- 90) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAUVANET JP. Premiers résultats cliniques avec un agoniste mixte PPAR α/δ . In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=dcccbfd978b87e9ab1cf9510ce862bf4&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 05/10/10) 101
- 91) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SCHLIENGER JL. Les glimines, une nouvelle classe d'anti-diabétiques oraux ?. In : Mediscoop. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=3a31007d12afa730339e2d1ccbb80e55&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 15/11/10) 102
- 92) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAUVANET JP. Deux pour le prix d'un : un agoniste mixte des récepteurs GLP-1/glucagon ! In : Mediscoop [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=54aacdb2abd72bd7aafe7a0904a59842&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 29/09/10) 102
- 93) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAUVANET JP. Activateurs de la glucokinase : des premiers résultats cliniques plutôt décevants ! In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=25294b49d662168bf4c3d687b7994d86&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 02/10/10) 103
- 94) Metabolex. Potential Oral Incretin / Islet Therapy. In : Metabolex.com [en ligne]. Disponible sur : <http://www.metabolex.com/MBX-2982.html> (consultée le 02/03/11)..... 103
- 95) Impact-santé. Degludec : nouvelle génération d'insuline basale d'ultra-longue durée d'action. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Degludec_-_nouvelle_generation_d_insuline_basale_d_ultra-longue_duree_d_action/6/14783 (consultée le 08/02/11) 105
- 96) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SAUVANET JP. Degludec : une insuline basale ultra-longue en développement clinique. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=3ef6dc783e3a9d4716213e557a25cd38&from=date&date=20100627&page=> (consultée le 19/08/10) 105
- 97) Impact-santé. Les résultats prometteurs de degludec. [en ligne]. Disponible sur http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_resultats_prometteurs_de_degludec_/6/14484 (consultée le 05/12/10)..... 105
- 98) American Diabetes Association. (2010 ; Orlando). SCHLIENGER JL. Intérêt d'une insuline titrée à 500 U/ml dans le diabète insulino-résistant. In : Diabeto.net. [en ligne].

Disponible sur http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=70c961e1cf0da814f8db42284977b816&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 03/11/10) 105

99) American Diabetes Association. (Abstract 736 ; 2010 ; Orlando). CRANDALL JP, et al. Resveratrol improves glucose metabolism in older adults with IGT 106

100) VANTYGHM MC., KERR-CONTE J, ARNALSTEEN L. et al. Primary Graft Function, Metabolic Control, and Graft Survival After Islet Transplantation. DIABETES CARE, 08/2009, Volume 32, Numéro 8 107

101) PATTOU F, KERR-CONTE J, WILD D. GLP-1 Receptor Scanning for Imaging of Human Beta Cells Transplanted in Muscle. New England Journal of Medecine, 2010, 363, p.1289-1290..... 107

102) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (OP68 ; Stockholm ; 2010). YOUNG A. et al : Taurocholate delivered to the distal gut suppresses food intake and causes weight loss in rats 108

103) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (OP127 ; Stockholm ; 2010) KANG S. et al. : effective revascularisation and enhancement of islet engraftment by cotransplantation of islets with endothelial progenitor cells..... 108

104) SAUVANET JP. Premières xénogreffes d'îlots pancréatiques porcins microencapsulés chez des diabétiques de type 1. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=c5a4dabfed5487a22ad60cf6251cdc5d&from=date&date=20100730&page=> (consultée le 05/11/10) 109

105) SCHLIENGER J-L. Comparaison de différents protocoles d'administration IV d'insuline : avantage à l'ordinateur. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=138c94b19b4f48e76a4d710db57dfcbcd&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur. (consultée le 06/10/10) 110

106) SOLERE P. L'IDF tente de rassembler avec une définition plus souple du syndrome métabolique. In : Theheart.org [en ligne]. Disponible sur : <http://www.theheart.org/article/1017913.do> (consultée le 18/11/10) 115

107) Impact-santé. Prévenir efficacement le diabète. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/prevenir_efficacement_le_diabete_/6/13578 (consultée le 10/07/10) 116

108) SAUVANET JP. Instauration d'une insuline basale chez le diabétique de type 2 : que faire avec les antidiabétiques oraux ? In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=b4fb1e5161568412c6d05ffe989467f3&from=date&date=20100627&page=1> (consultée le 10/08/10) 116

109) SAUVANET JP. Imedia synthèse. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_accueil (consultée le 12/12/10) .. 117

110) GAYET JL. Une éventuelle relation effet dose reste toujours à démontrer pour expliquer l'inefficacité de l'aspirine en prévention des complications cardiovasculaires du diabète. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=44>

d02b89c4334a46be7c89971d6ae2fc&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 20/08/10)	118
111) RIGALLEAU V. Des relations démontrées entre lipides, risque cardiovasculaire et diabète. In : Mediscoop.fr [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_interviews&page=0 (consultée le 09/10/10)	119
112) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SCHLIENGER JL. Flore intestinale et métabolisme : une interaction démontrée chez l'homme. In : Mediscoop.net. [en ligne]. Disponible sur http://www.mediscoop.net/index.php?pageID=95de5bace5f4bb1a7eaf1b37742a06f8&from=moteur_recherche&page=&cle=flore%20intestinale&combinaison=AND&lmr=&rsa= (consultée le 03/11/10)	119
113) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SCHLIENGER JL. Hyperglucagonémie post-prandiale dans le diabète de type 2 : la part du GIP. In : Mediscoop.net. [en ligne]. Disponible sur http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=c93d9b346d317920173cff05b5310c25&page=&id_auteur=5b730548157590e3de4520bf799a6536&from=sommaire_auteur (consultée le 05/11/10)	119
114) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). BRINDISI MC. L'interposition iléale associée à la sleeve gastrectomie traite le diabète ! In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=c907a4165234ab422e091bf8f1206bec&page=&id_auteur=0797625fd7619b24c6ebbdd50bc347ee&from=sommaire_auteur (consultée le 05/11/10)	121
115) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). SAELY C, GANSCH T, VONBANK A et al. Type 2 diabetes is not a coronary artery disease risk equivalent: results from an 8-year prospective cohort study on angiographically next term characterized patients. In : Sciencedirect.com [en ligne]. Disponible sur : http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0735109711609583 (consultée le 20/04/11)	121
116) ROSIER F. Un déficit en vitamine D est associé au développement de calcifications coronaires chez les diabétiques de type 1. In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Pharmacie/Dossiers_medicaux/Diabete_de_type_2-une_therapeutique_progressive/10/9889 (consultée le 25/01/11)	122
117) GAYET JL. Le diabète multiplie par 2 le risque d'évènements cardiovasculaires selon les données d'une méta-analyse par ailleurs très détaillée. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=60d2d089ff6945f4eea291ed28472ef6&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 15/11/10)	123
118) American Diabetes Association (2010 ; Orlando). Imédia synthèse. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_date&date=201007_30 (consultée le 10/10/10)	125

- 119) American Diabetes Association (2010 ; Orlando). GAYET JL . L'approche génétique du risque cardiovasculaire des diabétiques : de la physiopathologie à la clinique. In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=3b1e789d8a3cd392145cd1c8934af500&page=&id_auteur=1a9d9d4b3aa4e9288d4328606953c4af&from=sommaire_auteur (consultée le 11/08/10) 125
- 120) SAUVANET JP. Valeur pronostique vasculaire péjorative des hypoglycémies, indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaires. In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : <http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=c5a4dabfed5487a22ad60cf6251cdc5d&from=date&date=20100730&page=> (consultée le 14/08/10) 125
- 121) CUZIN E. Deux nouveaux modèles prédictifs du risque cardiovasculaire à 5 ans dans le diabète de type 1 et de type 2. In : Univadis.fr [en ligne]. Disponible sur http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2¶m=acg,2,43071&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 21/11/10) 126
- 122) Impact-santé. Des résultats mitigés sur les complications microvasculaires. [en ligne]. In : Impact-santé. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/congres/des_resultats_mitiges_sur_les_complications_microvasculaires_/6/13573 (consultée le 10/07/10)
127
- 123) BOUHANICK B. Les produits avancés de la glycation et la maladie cardiovasculaire : une bonne corrélation démontrée dans le diabète de type 1. In : Mediscoop.net [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=7f9bde18094e68c54dfe104492f5aa22&page=&id_auteur=307ee1b8482614a9c69baadc3cd18dcf&from=sommaire_auteur (consultée le 14/11/10) 128
- 124) PERROT J. Haut risque de rétinopathie diabétique significative, prématurée, dans le diabète de type 2 du sujet jeune. In : Univadis.fr [en ligne]. Disponible sur http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2¶m=acg,2,43076&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 10/12/10) 128
- 125) VALENSI P. La neuropathie cardiaque, une complication méconnue des diabétologues. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=sommaire_date&date=20100927 (consultée le 12/03/11) 129
- 126) 46th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm ; 2010). BOUHANICK B. L'étude ADDITION : communication des résultats à 5 ans. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=a6f81879a6c0bed7e43d3a7ac7633644&page=&id_auteur=307ee1b8482614a9c69baadc3cd18dcf&from=sommaire_auteur (consultée le 15/12/10) 130
- 127) PERROT J. Les fluctuations de l'HbA1c, annonciatrices de maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 ? In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2¶m=acg,2,43103&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 18/02/11) 131

- 128) BONNET F. Risque cardiovasculaire et diabète. In : Diabeto.net. [en ligne]. Disponible sur http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_congresArticleDetail?profileAOI=2&sparam=acg,2,43103&AOI1=&AOI2=&AOI3=&AOI4=&AOI5=&profileAOIName=Cardiologie (consultée le 08/03/11) 133
- 129) BAGOUET V. Les variations glycémiques altèrent la cognition. In : Impact-santé.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/medecine/medecine_actualites/les_variations_glycemiques_alterent_la_cognition_/1/13630 (consultée le 05/09/11)..... 133
- 130) RAMCHURN N, MASHAMBA C, LEITCH E et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *European Journal of Intern Medicine*, 2009,20,7, p.718-721..... 134
- 131) SECREST AM et al. All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *The Allegheny County type 1 diabetes registry. Diabetes Care*, 2010, 33, 2573-2579 135
- 132) GOLDGEWICHT C. Diabète de type 1 : la mortalité est encore trop élevée. In : Univadis.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.univadis.fr/medical_and_more/fr_FR_JIMNews_Article?profileAOI=4&profileAOIName=Diab%E8te&sparam=jim,,45151 (consultée le 21/01/11) 135
- 133) HEMKENS LG, GROUVEN U, BENDER R et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*, 2009, 52, 9, p.1732-1744..... 136
- 134) Impact-santé. Les apnées du sommeil sont délétères chez le diabétique. [en ligne]. In : Impact-santé. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Congres/Les_apnees_du_sommeil_sont_deleteres_chez_le_diabetique_/6/14491 (consultée le 19/11/10) 137
- 135) PENFORNIS A. Diabète et os corrélés. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : <http://easd2010.diabeto.net/index.php?pageID=2f18c32724ac3d45221e187148a1b448&from=date&date=20100927&page=> (consultée le 08/12/10) 140
- 136) MASSEBOEUF N. Éducation diététique du diabétique de type . In : ALFEDIAM.org [en ligne]. Disponible sur : http://www.alfediam.org/membres/recommandations/Education_dietetique.pdf (consultée le 03/04/10) A
- 137) DREIDEMY P. DIABEO permet de suivre le diabète à distance. In :La tribune.fr [en ligne]. Disponible sur : <http://ged.latribune.fr/zetasearch/hweb/index.html> (consultée le 10/06/10) B
- 138) HAS. Indications et prescription d'une auto-surveillance glycémique chez un patient diabétique . In : Has-sante.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/autoanalyse_glycemie_2007.pdf (consultée le 16/03/11) C
- 139) DIAMIP.org. Logiciels & spécificités de quelques lecteurs de glycémie. In : DIAMIP.org [en ligne]. Disponible sur : http://www.diamip.org/ps/medias/logiciels_et_specificites_de_quelques_lecteurs_de_glycemie20405.pdf (consultée le 02/02/11) D
- 140) CHOLEAU C. Lecteurs de glycémie : quoi de neuf ?In : Impact-santé [en ligne]. Disponible sur : <http://www.impact->

sante.fr/Medecine/Mise_au_point/Lecteurs_de_glycemie_-_quoi_de_neuf_/16/17971 (consultée le 09/08/11)	F
141) SAUVANET JP. Taspoglutide, un analogue synthétique du GLP-1 humain à administration hebdomadaire : résultats du programme clinique de phase 3 : T-emerge. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=1a349b2ce5ee21b8bdfdf5198530e83d& page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 18/08/10)	G
142) HAS. VICTOZA (liraglutide), analogue du GLP-1. Progrès thérapeutique mineur dans le traitement du diabète de type 2. In : has-sante.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010- 04/synthese_davis_victoza_-_ct-7136.pdf (consultée le 10/12/10)	H

TABLE DES MATIERES

1.	Les principaux types de diabète	18
1.1.	Le diabète de type 2 (DT2).....	20
1.2.	Comparaison entre le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).....	23
1.3.	Une avancée dans la recherche de l'origine du diabète de type 1	24
1.4.	Le diabète gestationnel	24
1.4.1.	Mises au point	24
1.4.2.	Rôle du GLP-1	29
1.4.3.	La part de l'IMC.....	29
1.4.4.	Conséquence pour l'enfant d'un taux d'hémoglobine glyquée trop élevé.....	30
1.4.5.	Une alternative à l'insulinothérapie	31
2.	Le diagnostic	33
2.1.	HbA _{1c} , nouveau marqueur diagnostic.....	33
3.	Epidémiologie	35
3.1.	Les patients	37
3.1.1.	L'observance du traitement.....	37
3.1.2.	L'insulinothérapie : un traitement mal supporté	37
3.1.3.	Le diabète selon l'ethnie	38
3.2.	Les dernières grandes études	39
3.2.1.	Prévalence de la pancréatite aigüe au sein de la population diabétique.....	39
3.2.2.	Progression de la néphropathie dans le diabète de type 2	40
3.2.3.	Surveillance renforcée dès l'enfance.....	40
4.	Mesures hygiéno-diététiques.....	41
4.1.	Règles diététiques	41
4.2.	Conseils pharmaceutiques associés	43
4.3.	Mise en place possible d'un programme diététique	49
4.4.	Quelques récentes études.....	50
4.4.1.	Prise de poids sous insuline.....	50
4.4.2.	Les édulcorants et la grossesse.....	51
4.4.3.	L'intérêt du sport dans le diabète de type 2.....	53
4.4.4.	La caféine : intérêt dans le DT1	55
5.	L'éducation thérapeutique du patient (ETP)	56

5.1.	Sophia.....	58
5.2.	DIABEO, logiciel de télémédecine	60
5.3.	Intérêt de la télémédecine dans les secteurs mal desservis.....	62
5.4.	Qualité de l'information au patient.....	63
5.5.	Les programmes d'apprentissage	64
5.6.	Les mesures de la glycémie et de l'insulinorésistance	65
5.6.1.	Injection : règles de base et quelques nouveautés	65
5.6.2.	L'auto-surveillance glycémique (ASG)	66
5.6.2.1.	Point de vue scientifique	66
5.6.2.2.	Point de vue du public.....	69
5.6.3.	Les lecteurs de glycémie	71
5.6.3.1.	Choix du bon lecteur	71
5.6.3.2.	Nouvelles technologies.....	72
6.	Les traitements	75
6.1.	Rappel des principaux traitements « oraux ».....	75
6.1.1.	La metformine	82
6.1.1.1.	Mécanisme d'action de la metformine	82
6.1.1.2.	Effets bénéfiques de la metformine	82
6.2.	Des avancées importantes.....	83
6.2.1.	Les glitazones	83
6.2.1.1.	Rosiglitazone : effets controversés	83
6.2.1.2.	La pioglitazone.....	84
6.2.2.	Les agonistes GLP-1	86
6.2.2.1.	La saxagliptine (Onglyza®)	87
6.2.2.2.	Retard de développement du taspoglutide	88
6.2.2.3.	Le liraglutide améliore le contrôle glycémique et a une action bénéfique sur le poids	90
6.2.2.4.	L'exénatide :	91
6.2.2.5.	Autres effets des analogues du GLP-1.....	96
6.2.2.6.	Mécanismes d'action de la perte pondérale sous analogue du GLP-1	96
6.2.2.7.	Rôle du GLP-1 au niveau du système cardio-vasculaire	97
6.2.3.	Inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium 2 (SGLT2).....	98
6.2.3.1.	La dapagliflozine : Des résultats de phase III prometteurs	98
6.2.3.2.	La canagliflozine	99

6.2.4.	Les inhibiteurs de la DPP-4.....	100
6.2.5.	Intérêt relancé pour les agonistes mixtes PPAR.....	100
6.2.6.	Les glimines, une nouvelle classe thérapeutique.....	101
6.2.7.	Un agoniste mixte des récepteurs GLP-1/glucagon	102
6.2.8.	La glucokinase, des espoirs remis en question.....	102
6.2.9.	MBX-2982	103
6.2.10.	L'insulinothérapie.....	104
6.2.10.1.	Insuline de très longue durée d'action prometteuse :.....	104
6.2.10.2.	Intérêt d'une insuline fortement dosée (500 U par ml) dans le diabète de type 2	105
6.2.11.	Le resvératrol	106
6.2.12.	Les progrès de la thérapie cellulaire	106
6.2.12.1.	Autogreffe de cellules β pancréatiques : une avancée importante	106
6.2.12.2.	Effets métaboliques de la stimulation des cellules entéroendocrines rectales..	107
6.2.12.3.	De nouvelles données concernant la greffe d'îlots , notamment dans le diabète de type 1	108
6.2.12.4.	Xéno greffe d'îlots pancréatiques	109
6.3.	Les traitements d'urgence.....	109
6.4.	Evolution des thérapeutiques	113
6.4.1.	Prévention du diabète	113
6.4.1.1.	Moyens de dépistage remis en cause	113
6.4.1.2.	Activité physique ou traitement classique	115
6.4.2.	L'association insulinosécréteurs + insuline.....	116
6.4.3.	Intérêt d'une pompe à insuline chez des patients traités pour un diabète de type 2.....	117
6.4.4.	Effets controversés de l'aspirine sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les diabétiques	118
6.4.5.	Rôle de la flore intestinale dans le développement des maladies métaboliques	118
6.4.6.	Le rôle méconnu du GIP dans l'hyperglucagonémie postprandiale	119
6.4.7.	La chirurgie bariatrique pourrait constituer un atout intéressant dans le traitement du diabète	120
7.	Les complications.....	121
7.1.	Les complications cardiovasculaires	121
7.1.1.	Impact du diabète	121

7.1.2.	Conséquences du déficit en vitamine D dans le diabète de type 1	122
7.1.3.	Vers une origine génétique des complications cardiovasculaires	123
7.1.4.	Effets cardiovasculaires des hypoglycémies	125
7.1.5.	Modèles prédictifs de survenues de complications cardiovasculaires	125
7.1.6.	Les complications microvasculaires des diabétiques de type 2	126
7.1.7.	Le lien entre les produits avancés de la glycation (AGEs) et les complications micro- et macrovasculaires dans le diabète de type 1	127
7.1.8.	Risque de rétinopathies dans le DT2.....	128
7.1.9.	La neuropathie cardiaque	128
7.1.10.	L'étude ADDITION	130
7.1.11.	Conséquences potentiellement néfastes des fluctuations des taux d'HbA _{1c} . 131	
7.1.11.1.	Le diabète de type 2	131
7.1.11.2.	Rôles des fluctuations glycémiques dans le diabète de type 1	131
7.2.	Diverses complications	133
7.2.1.	Déficit cognitif	133
7.2.2.	Affections musculo-squelettiques du membre supérieur	134
7.2.3.	Surmortalité dans le diabète de type 1	134
7.2.4.	Les cancers	135
7.2.5.	Lien entre apnée du sommeil et neuropathies périphériques dans le DT2.....	136
7.2.6.	Diabète et ostéoporose	137
8.	Conclusion.....	140
9.	Annexes	A

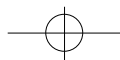
9. Annexes

Annexe A1

Recommandations de bonnes pratiques
(ALFEDIAM)

Éducation diététique du diabétique de type
2

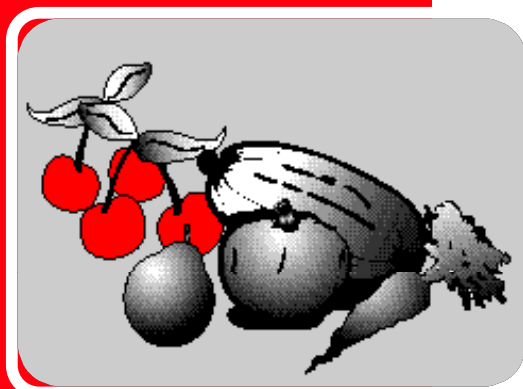
- 136) MASSEBOEUF N. *Éducation diététique du diabétique de type* . In : ALFEDIAM.org [en ligne].
Disponible sur : http://www.alfediam.org/membres/recommandations/Education_dietetique.pdf (consultée
le 03/04/10)



RECOMMANDATIONS de bonnes pratiques

alfediam
PARAMÉDICAL

ADLF



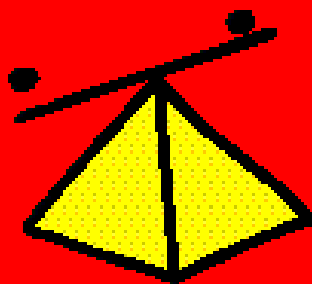
Education diététique du diabétique de type 2

Coordonnateur :

Nathalie Masseboeuf

Diététicienne GH Pitié-Salpêtrière (Paris)
Présidente ALFEDIAM paramédical

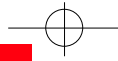
Juin 2003



**ASSOCIATION DES DIÉTÉTIENS
DE LANGUE FRANÇAISE**

alfediam
ASSOCIATION DE LANGUE
FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE
DU DIABÈTE ET DES
MALADIES MÉTABOLIQUES
Paramédical





SOMMAIRE

1 > UNE ORGANISATION ENTRE LES PROFESSIONNELS	
1a - Lors du dépistage	Page 3
1b - Education diététique spécialisée	Page 4
1c - Education diététique et Maison du diabète	Page 4
2 > DES OBJECTIFS ET DES STRATÉGIES D'ÉDUCATION DIÉTÉTIQUE	
2a - Les objectifs éducatifs	Page 5
2b - Les stratégies d'enseignement et d'apprentissage	Page 5
2c - Les techniques et moyens pédagogiques	Page 6
2d - Le suivi et l'accompagnement	Page 6
3 > UNE PLANNIFICATION D'UN PROGRAMME D'ÉDUCATION DIÉTÉTIQUE	
<i>Annexe 1 : Gradation par niveau</i>	Page 7
3a - Le bilan initial	Page 7
3b - L'éducation individuelle	Page 8
3c - L'éducation collective	Page 8
3d - Les entretiens individuels de soutien ou d'évaluation	Page 8
3e - La consultation diététique d'expertise	Page 8
4 > UNE FORMATION CONTINUE	
4a - Une formation en diabétologie et en diététique	Page 9
4b - Une formation en éducation thérapeutique du patient	Page 9
5 > UNE ÉVALUATION	Page 10
6 > ANNEXE 2 : LE RÉFÉRENTIEL	Page 11

Dix ans après la déclaration de la Fédération Internationale du Diabète à Saint-Vincent (Italie, 1989), le diabète de type 2 apparaît enfin comme un enjeu très important pour la santé publique. Son coût est en grande partie imputable aux complications, qui pourraient être évitées ou retardées par un contrôle de la glycémie et des autres facteurs de risques cardiovasculaires. D'ailleurs en 2001, le Programme Nationale Nutrition-Santé (PNNS, 2001-2005) et le programme d'actions, de prévention et de prise en charge du diabète de type 2 (Plan Diabète, 2002-2005) placent l'éducation diététique au centre du dispositif pour une prévention du diabète et de l'obésité, ainsi que des complications cardiovasculaires, qu'ils engendrent.

Toutefois pour être efficace, l'éducation diététique des diabétiques de type 2 doit être organisée, planifiée et financée. Elle doit être assurée par des professionnels non seulement motivés, mais également formés à la diététique et à l'éducation thérapeutique.

C'est dans cet esprit, que l'Association des Diététiciens de Langue Française (ADLF), présidée par Mme Monique BICAIS, a publié en mars 2001 ses recommandations "Prise en charge diététique dans l'organisation des soins aux diabétiques de type 2".

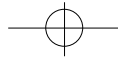
En effet, si l'éducation diététique est (ou doit être) assurée par le médecin généraliste ou spécialiste, il n'en demeure pas moins que le diététicien, quel que soit son secteur d'activité, reste le professionnel qualifié pour apporter des conseils pratiques et une aide au patient.

L'ADLF et l'ALFEDIAM paramédical sont heureuses d'observer qu'actuellement les actions et les projets d'éducation nutritionnelle se développent au sein des réseaux de santé et dans les établissements de santé. C'est pourquoi, elles ont souhaité s'associer pour diffuser plus largement ces recommandations sous forme de deux documents : "Education diététique du diabétique de type 2" et "Alimentation du diabétique de type 2". Ainsi, ces deux documents s'inscrivent dans le cadre de l'amélioration de la qualité des soins en proposant d'une part un référentiel d'évaluation des pratiques et d'autre part un consensus professionnel issu des recommandations de l'ANAES.

Dominique COMBRET
Présidente ADLF

Nathalie MASSEBOEUF
Présidente ALFEDIAM paramédical





1 > UNE ORGANISATION ENTRE LES PROFESSIONNELS

Quel que soit son principe d'organisation, la prise en charge diététique se réfère à différents **programmes planifiés et définis autour d'un groupe pluri-professionnel formé en diététique et en éducation du patient.**

L'entourage des patients doit pouvoir y participer. Cette prise en charge doit être intégrée au processus éducatif global du patient.

Chaque professionnel, dont le diététicien, a accès aux informations médicales minimales nécessaires. Les transmissions entre les professionnels sont organisées et structurées.

Tous les acteurs ont un rôle de prévention et d'éducation ; ils doivent parler le même langage, ce qui nécessite une formation spécifique commune.

1a > Lors du dépistage

L'éducation diététique initiale doit être assurée par le médecin généraliste ou spécialiste de ville, responsable de la prise en charge du patient.

La prise en charge du patient par un diététicien doit être définie en fonction de différents critères biologiques et cliniques, déterminés au cas par cas, et des objectifs émanant de la problématique de chaque patient.

D'autres critères sont également à prendre en compte : les difficultés du patient à gérer son alimentation par manque de connaissances, la qualité de vie par la prescription de régimes trop sévères, et les troubles du comportement alimentaire.

Dans l'organisation d'un réseau de santé, le diététicien libéral est directement concerné. En effet, le médecin généraliste de ville doit, en première intention, pouvoir correspondre avec des professionnels exerçant en ville.

Les liens entre les acteurs de soins sont de plusieurs ordres : un suivi dans le dossier médical, des rencontres pluridisciplinaires, des appels téléphoniques individuels...

Textes officiels

1989 : Déclaration de Saint-Vincent (OMS-IDF, Italie)

1994 : DESG-LF, Le livre blanc de l'éducation des diabétiques en France

1995 : Association de Langue Française pour l'Etude de Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM), *Recommandations : Nutrition et Diabète*

1998 : Conférence Nationale de Santé, Le diabète : pour une meilleure prise en charge de la pathologie chronique

1998 : Haut Comité de la Santé Publique : prévention, dispositifs de soins et éducation du patient

1998 : Organisation Mondiale de la Santé (OMS), *Education Thérapeutique du Patient*

1999 : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications

1999 : DGS/DHOS, Circulaire relative à l'organisation des soins pour la prise en charge du diabète de type 2

1999 : DGS/DHOS, Circulaire relative à l'organisation des soins en réseaux préventifs, curatifs et palliatifs

1999 : Echelon National du Service Médical, CNAM, La prise en charge des diabétiques exclusivement traités par hypoglycémiant oraux en 1998

1999 : URCAM Franche-Comté, *Recommandations pour le dépistage, la prise en charge, l'éducation et organisation des soins du Diabète de type 2*

1999 : CFES, *l'éducation pour la santé du patient*

2000 : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) : *Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2, à l'exclusion de la prise en charge des complications*

2001 : DGS, *L'éducation thérapeutique du patient*

2001 : Ministère de la Santé, *Programme National Nutrition-Santé (2001-2005)*

2001 : CREDES, *L'évaluation des réseaux de soins*

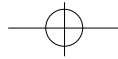
2001 : Ministère de la Santé, *Programme d'actions, de prévention et de prise en charge du diabète de type 2 (2002-2005)*.

2002 : DGS/DHOS : *circulaire relative à l'éducation thérapeutique au sein des établissements de santé*

Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité : (AFERO/ALFEDIAM/SNDLF, 1998)

"Les diététiciennes : leur rôle est important dans l'analyse qualitative et quantitative des apports alimentaires, dans le conseil diététique et dans la surveillance des prescriptions diététiques. Leur activité, complémentaire de celle des médecins, est reconnue dans le système hospitalier et institutionnel, mais reste mal utilisée dans le système libéral. Leur rôle s'étend à l'éducation et à la prévention et doit s'intégrer dans un projet médical structuré".





L'éducation diététique doit répondre à un certain nombre de références et être réalisée, quand c'est nécessaire, par des diététiciens. Le diététicien est un formateur des autres professionnels, mais reste, néanmoins, l'expert de la prise en charge diététique.

> Ces activités doivent être valorisées et reconnues, afin de faire progresser la recherche, pour une meilleure prise en charge des diabétiques de type 2

> L'enseignement de la diététique et de l'éducation diététique doit être assuré par un diététicien expérimenté, non seulement au sein des facultés de médecine et des instituts de soins infirmiers, mais également dans le cadre de la formation initiale (BTS et DUT) des futurs diététiciens.

Il faut veiller, à ce que des professionnels, non compétents en diététique, n'assurent une éducation diététique inappropriée, donc préjudiciable pour le patient.

C'est pourquoi, il est nécessaire de garantir à tous les professionnels, en particulier les médecins généralistes et les infirmières libérales, dont la formation en diététique est insuffisante, **une formation pratique et utile**, afin d'harmoniser les conseils nutritionnels.

1b > Education diététique spécialisée

L'éducation diététique est souvent réalisée dans les différentes unités d'enseignement thérapeutique hospitalières, où les diététiciens assurent un rôle d'éducateur et de consultant-expert.

Un pôle fonctionnel de référence ou un site orienté doit disposer d'un nombre suffisant de diététiciens, au sein des diverses structures d'éducation de l'unité.

Le diététicien met en place, au sein de l'équipe pluridisciplinaire, des protocoles de prise en charge nutritionnelle adaptés aux diabétiques de type 2.

Le diététicien participe non seulement, en collaboration avec l'équipe médicale et paramédicale, à des études cliniques ou dans le domaine des sciences de l'éducation, **mais aussi à des actions d'éducation pour la santé (institutions sociales, campagnes de santé publique...).**

1c > Education diététique et Maison du Diabète

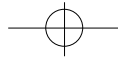
La Maison du Diabète est un centre d'accueil gratuit et libre pour le diabétique et son entourage.

Située en ville, indépendante, elle n'est pas une structure médicale.

Elle est composée d'une équipe pluridisciplinaire, dont un ou plusieurs diététiciens, et reste en lien avec les autres structures médicales existantes. Elle est un lieu d'éducation.

Des locaux spacieux permettent la mise en place de séances collectives d'éducation réalisées par un binôme diététicien/infirmière, et plus largement une équipe pluridisciplinaire avec kinésithérapeute et psychologue.





2 > DES OBJECTIFS ET DES STRATEGIES D'EDUCATION DIETETIQUE

Le patient diabétique de type 2 doit être à même d'équilibrer son alimentation, bien prendre ses médicaments et augmenter son activité physique. Il doit être capable de sélectionner des objectifs pour la gestion de sa maladie.

Afin d'atteindre ces objectifs, il s'agit de choisir une stratégie d'enseignement et d'apprentissage adaptée, par étapes, c'est-à-dire de mettre en oeuvre une organisation adéquate de techniques et de moyens.

La difficulté d'enseigner des messages diététiques, associée à la résistance à modifier le comportement alimentaire, explique les échecs fréquents.

En pratique, le diététicien veillera à ne jamais se limiter à un seul exemple, quand il cherchera à enseigner une règle diététique, **mais au contraire à les multiplier pour faciliter la capacité de transfert**. Réunir plusieurs patients autour d'un même problème permet aux participants de constater, avec l'aide de l'éducateur, que l'événement peut se présenter de toutes sortes mais que pour autant, il faut savoir le reconnaître et y faire face.

Le diététicien ne peut pas remplacer le psychologue, mais il doit développer des techniques de communication et d'écoute active.

2a > Les objectifs éducatifs

2b > Les stratégies d'enseignement et d'apprentissage

Il est primordial d'inscrire les activités éducatives dans une relation avec le patient, l'amener à identifier les effets de sa collaboration, l'amener à intérioriser et comprendre réellement les implications des changements alimentaires envisagés et de ses propres choix.

Il s'agit, pour le professionnel vis à vis du patient, de :

- > Comprendre le point de vue du patient sur son état de santé
- > Rechercher ce qui, dans le système de croyances de santé du patient, et dans son "type de personnalité", le conduit à adopter une telle démarche
- > Identifier le "profil cognitif" du patient et l'étude de son rapport au savoir
- > Identifier ses représentations
- > Etudier le développement de la pensée et des processus mentaux du patient, afin de proposer des outils didactiques pertinents et adaptés
- > Promouvoir des attitudes d'analyse et d'évaluation de son comportement
- > Repérer le mode de préparation à l'action et les changements qu'il envisage
- > Identifier le développement de ses conduites sociales et les répercussions psychologiques qui peuvent advenir
- > Aider le patient à replacer les éléments de vie faisant sens pour lui
- > Identifier les stratégies adaptatives du patient, c'est-à-dire sa capacité à "faire face" et l'emprise qu'il pense avoir sur les événements

Les objectifs éducatifs

Il s'agit pour le patient de :

> **Equilibrer son alimentation**

- Faire au moins trois repas par jour
- Arrêter tout grignotage entre les repas
- Manger peu de graisses
- Manger suffisamment de glucides
- Répartir les glucides entre les différents repas
- Favoriser les glucides à index glycémique bas
- Pouvoir consommer des produits sucrés, sans excès
- Eviter les boissons sucrées, sauf en cas d'hypoglycémie
- Consommer les édulcorants, comme l'aspartame et la saccharine, s'il le désire
- Manger des aliments riches en fibres (légumes et fruits à chaque repas)
- Ne pas dépasser l'équivalent en alcool de deux verres de vin par jour

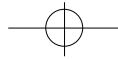
> **Modifier son comportement alimentaire**

- Réorganiser ses repas
- Détecter les événements pouvant entraîner une perte de contrôle en lien avec l'alimentation et les émotions
- Interpréter les résultats glycémiques et modifier l'alimentation si nécessaire
- Elaborer des stratégies personnelles afin de diminuer, différer ou supprimer les écarts
- Elaborer des stratégies pour des situations particulières (invitations...)

> **Restructurer ses croyances et ses représentations**

- Discuter les croyances alimentaires, qu'il peut avoir
- Repérer ses pensées automatiques négatives
- Accommoder et nuancer les pensées et attitudes négatives
- Apprendre à faire face à des émotions autrement qu'en mangeant
- Eviter les pensées du type "tout ou rien", les affirmations catégoriques, les généralisations abusives.





> La mise en situation pratique semble la plus efficace : les outils pédagogiques appropriés sont les aliments factices** et des emballages, pratiques et ludiques, et si possible de vrais aliments.

(**Replica Food, 800 Highgate Studios, 53-79 Highgate Road, London NW 1TL, GB)

> Les cuisines expérimentales participent à la concrétisation des actions en matière de techniques culinaires.

> La séance d'éducation doit être ponctuée par la remise de documents, élaborés par les professionnels eux-mêmes, ou édités par les firmes pharmaceutiques, les filiales de l'agro-alimentaire ou les instances d'éducation pour la santé (on s'assurera au préalable de leur valeur scientifique).

> Il existe, également, des programmes assistés par ordinateur. Toutefois, ils nécessitent du matériel adapté et la maîtrise de cet outil par le patient.

2c > Les techniques et moyens pédagogiques

L'évaluation des besoins des patients et des objectifs éducatifs doit se réaliser au cours d'un entretien individuel initial. Néanmoins, les objectifs ne sont pas statiques. Ils évoluent, non seulement au cours des séances d'éducation, mais également au fil du temps.

Une méthode, celle des "cartes sémantiques ou conceptuelles" permet de représenter l'organisation des connaissances d'un patient avant l'éducation et d'apprécier les modifications pouvant être provoquées par cette éducation. Autrement dit, il s'agit pour le patient de créer ses propres liens entre différents concepts inhérents à sa maladie, son traitement, son comportement ou son vécu.

L'évaluation des habitudes alimentaires grâce à l'utilisation des photos d'aliments* permet de recueillir, plus précisément, des indications pertinentes, qu'un simple entretien descriptif. (* *Portions Alimentaires, S.U. VI. MAX, Polytechnica, 15 rue La cépède, 75005 PARIS*)

Les séances d'éducation sont destinées à évaluer des attitudes (comportement), s'appuyant sur des connaissances, le raisonnement, la résolution de problème et la prise de décision.

Il doit s'agir d'une évaluation de situation applicable au propre cas du patient. **C'est pourquoi il n'y a pas toujours de bonnes réponses définies au préalable. Un atelier réunissant un groupe de patients, leur permet de partager des idées.** Néanmoins, certains patients peuvent éprouver des difficultés dans les séances de groupe ; dans ce cas, il vaut mieux envisager des consultations individuelles.

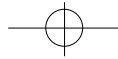
2d > Le suivi et l'accompagnement

Les obstacles et les difficultés du patient sont identifiables, à long terme, grâce à la tenue d'un carnet de conduites alimentaires, qui de plus est un support pédagogique quant à l'évaluation des apports et des rythmes alimentaires.

La tenue du carnet peut amener le patient à modifier opportunément et favorablement son alimentation.

Dans tous les cas, elle permettra d'objectiver les erreurs diététiques significatives parfois non conscientes ou mal vécues.





3 > UNE PLANIFICATION D'UN PROGRAMME D'ÉDUCATION DIÉTÉTIQUE

Le **bilan initial** ou d'expertise permet d'évaluer les besoins du patient, de fixer, avec lui, **des objectifs thérapeutiques et pédagogiques**.

Le choix ultérieur entre l'éducation individuelle ou collective ne doit pas être statique. On peut envisager un mode alternatif, individuel et collectif sous forme d'un forfait d'éducation.

Un réseau de santé peut proposer une gradation de prise en charge diététique, en regard des structures et moyens humains disponibles, et des objectifs thérapeutiques et pédagogiques pour chaque patient :

> il s'agit d'une gradation de prise en charge diététique par niveau d'éducation (Annexe 1).

3a > Le bilan initial

Il comprend :

- > La constitution de la fiche du patient et la prise de renseignements (résultats biologiques, entretien avec le médecin référent s'il y a lieu)
- > L'anamnèse diététique et sociale (histoire alimentaire, vécu des contraintes alimentaires, évaluation des croyances et des connaissances diététiques, comportement alimentaire, aspects sociaux...)
- > La définition des objectifs diététiques avec le patient
- > La présentation du programme éducatif au patient
- > Le bilan nutritionnel
- > La remise de documents adaptés au patient
- > Un compte-rendu au médecin : anamnèse et bilan diététique ; proposition d'une stratégie de prise en charge à discuter

ANNEXE 1

> Découverte de diabète

Niveau 1

Médecin généraliste ou spécialiste de ville/Conseils diététiques de base

> Objectifs métaboliques non atteints

Niveau 2

Diététicien

Un bilan initial

+ Un atelier collectif d'éducation (à défaut individuel)

ou Deux ateliers collectifs d'éducation + Un entretien individuel d'évaluation

objectifs métaboliques atteints

Un entretien individuel de soutien par an

objectifs métaboliques non atteints

Deux entretiens individuels d'éducation + Un entretien individuel de soutien par an

> Apparition de complications ou évolution de complications

Niveau 3

Diététicien

Un bilan initial

+ Un atelier collectif d'éducation (à défaut individuel)

ou Deux ateliers collectifs d'éducation + Un entretien individuel d'évaluation

+ Un entretien individuel de soutien par an

> Indication de l'insulinothérapie

Niveau 4

Diététicien

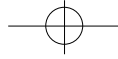
Un bilan initial

+ Un atelier collectif d'éducation (à défaut individuel)

ou Deux ateliers collectifs d'éducation + Un entretien individuel d'évaluation

+ Un entretien individuel de soutien par an





En regard des recommandations de l'ANAES, les thèmes à aborder sont :

- > Apprendre à faire des repas équilibrés
- > Limiter les matières grasses ; Choisir les plus adaptées
- > Reconnaître les aliments très hyperglycémiantes
- > Décrypter les étiquettes
- > Alléger les recettes
- > Manger pour ne pas "craquer" !

Néanmoins, d'autres thèmes peuvent être traités en fonction des besoins des patients.

3b > L'éducation individuelle

L'éducation individuelle permet de fixer, séance après séance, des objectifs. Toutefois, elle doit être réservée au patient éprouvant des difficultés au sein d'un groupe.

L'éducation individuelle comprend :

- > L'évaluation des progrès réalisés en mesure d'acquis (mesures cliniques et biologiques, connaissances, bilan diététique) et de modulation des comportements
- > L'appréciation de l'adaptation à ces changements
- > La mise en place d'une stratégie d'enseignement adaptée et progressive
- > La remise de documents adaptés
- > Un compte-rendu au médecin de l'évolution de la prise en charge

3c > L'éducation Collective

L'éducation collective s'effectue sous forme d'une ou plusieurs séances. Les absences étant difficilement rattrapables, il est indispensable d'obtenir l'adhésion de chaque patient. Le groupe comprend minimum quatre et maximum six patients.

L'éducation collective comprend :

- > Un tour de table : expériences, difficultés et vécu des patients
- > Des techniques et du matériel pédagogiques, en fonction des thèmes à aborder
- > La remise de documents adaptés
- > Un compte-rendu au médecin de l'évolution de la prise en charge

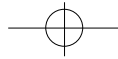
3d > Les entretiens individuels de soutien ou d'évaluation

Il est souhaitable d'envisager, à distance des séances d'apprentissage, un entretien individuel de soutien. Le délai est à déterminer conjointement avec le patient et le médecin généraliste ou spécialiste.

3e > La consultation diététique d'expertise

Elle est réservée aux patients en grande difficulté. Elle s'effectue dans le cadre d'un accompagnement pluridisciplinaire.





4 > UNE FORMATION CONTINUE

Apprendre à éduquer requiert des connaissances et des capacités spécifiques. Le patient doit acquérir des compétences et souvent modifier son comportement alimentaire afin d'améliorer son état de santé. L'éducation nutritionnelle s'affirme comme une nécessité évidente.

L'éducation d'un patient atteint d'une maladie chronique est évolutive. Elle doit être le travail de toute une équipe.

En effet le soin reste la tâche de tous, mais il faut savoir différencier le rôle de chacun et les tâches communes, chaque membre gardant sa spécificité.

Cette action pluridisciplinaire ne peut être efficace, que si chacun coopère de façon positive avec la fonction de l'autre par le dialogue, l'écoute attentive et la définition des objectifs en commun.

C'est pourquoi, la formation des professionnels, diététicien ou non diététicien, doit être double : une formation diététique, appliquée à la diabétologie, et une formation à l'éducation du patient.

4a > Une formation en diabétologie et en diététique

- > Elle s'adresse à tous les professionnels impliqués dans la prise en charge diététique : **diététiciens, médecins, infirmiers...**
- > Elle est assurée par les **spécialistes associés à des diététiciens expérimentés.** Cette formation porte non seulement sur l'aspect diététique, mais également sur la maladie et l'ensemble des stratégies thérapeutiques.

4b > Une formation en éducation thérapeutique du patient

- > Elle est destinée à tous les professionnels qui le souhaitent.
- > Elle est **indispensable pour ceux qui désirent être responsable de l'éducation de groupe de patients**, en particulier pour tous les diététiciens.
- > Elle est assurée par les **spécialistes ou diététiciens ayant suivi une formation en pédagogie et en psychologie.** Les professionnels peuvent avoir recours à des organismes de formation en éducation du patient.

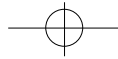
La formation doit porter sur :

- > *Les différents besoins nutritionnels*
- > *L'équilibre alimentaire au quotidien : liens entre alimentation et santé, étude des aliments, équivalences, modes de cuisson, produits allégés...*
- > *Le comportement alimentaire : du normal au pathologique*
- > *L'obésité et le diabète de type 2 : approches thérapeutiques*
- > *Les croyances et les représentations alimentaires*
- > *L'évaluation pratique des erreurs diététiques.*

Le rôle des formateurs en éducation diététique

- > *Concevoir, planifier et évaluer le programme de formation en éducation diététique*
- > *Aider à la mise en oeuvre des activités éducatives au sein du programme*
- > *Planifier et mettre en oeuvre une recherche, avec les autres professionnels, dans le cadre d'un protocole sur l'éducation diététique*
- > *Participer à des stratégies pour promouvoir l'éducation diététique, au niveau institutionnel*





> Reconnaître les éléments spécifiques d'une approche centrée sur le patient et l'apprenant

> Reconnaître les différences entre son expérience et ses pratiques éducatives usuelles

> Décrire les avantages et les limites de ses compétences

> Recenser les ressources nécessaires pour une telle approche thérapeutique centrée sur le patient dans son propre environnement, même s'il existe des contraintes et des obstacles

> Ebaucher un plan d'action personnel, pour développer une éducation thérapeutique centrée sur le patient et l'apprenant

> Connaître ce que le patient sait de la maladie

> Connaître son contexte de vie, son rythme, ses habitudes, sa personnalité, sa confiance en lui

> Savoir réaliser un bilan nutritionnel

> Savoir évaluer ses connaissances et ses représentations alimentaires

> Savoir évaluer son savoir-faire

> Savoir évaluer son état psychologique

> Savoir évaluer ses potentialités, ses capacités d'apprentissage

> Savoir évaluer ses projets

> Un référentiel est le document le plus approprié pour évaluer la qualité de l'éducation diététique et pour mesurer les écarts par rapport à la pratique. Il s'agit au départ pour le professionnel, de justifier d'une formation adaptée.

Eduquer un patient, ce n'est pas "lui donner un régime" ou "lui donner une fiche de conseils alimentaires", mais c'est l'aider à modifier son comportement pour qu'il améliore son état de santé. L'éducation apparaît comme le moyen de considérer le patient comme un sujet actif et non comme un individu standardisé et passif. Pour cela, le diététicien doit donc acquérir des nouvelles compétences en éducation thérapeutique :

Le diététicien doit mettre en place une action éducative ; pour cela il devra être capable de :

- > Réaliser un diagnostic éducatif :
- > Fixer des objectifs d'éducation (à partir de ce diagnostic) en accord avec le patient ce qu'il doit savoir, ce qu'il doit savoir faire, vers quel comportement il doit s'orienter
- > Responsabiliser le patient pour obtenir la réalisation progressive des objectifs fixés (le contrat d'éducation)
- > Maîtriser différentes méthodes pédagogiques (afin d'atteindre ces objectifs) individuelles et collectives
- > Communiquer avec le patient d'une manière empathique
- > Prendre en considération l'expérience personnelle du patient
- > Evaluer les acquis, les progrès et les comportements réels du patient
- > S'auto-évaluer et améliorer ses propres compétences

5 > UNE EVALUATION

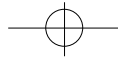
L'évaluation la cette prise en charge éducative diététique doit être périodique et concerne :

- > les modalités de prise en charge :
 - coordination avec les autres professionnels, accès pour le diététicien au dossier médical
 - qualité de l'éducation diététique : compétences professionnelles, méthodes et moyens pédagogiques
- > les bénéfices observés en terme de résultats bio-cliniques et médico-économiques
- > les bénéfices observés en terme de satisfaction et de qualité de vie du patient
- > la satisfaction du patient

Les modalités de prise en charge peuvent être évaluées sous forme d'audit. Le dossier médical partagé doit être dûment rempli par tous les intervenants de la prise en charge, notamment diététique.

(Annexe 2)





6 > ANNEXE 2 : LE RÉFÉRENTIEL

Action n°1 : Obtenir une organisation efficace

REF 1 : La prise en charge diététique des patients est organisée

- > Il existe un groupe pluri-professionnel pour organiser cette prise en charge
- > Les responsabilités des différents professionnels sont définies
- > Il existe au sein du groupe des rencontres régulières
- > Les transmissions entre les professionnels sont organisées
- > Cette organisation est consignée dans des documents écrits
- > Chaque professionnel a accès aux informations médicales nécessaires

REF 2 : La prise en charge diététique fait référence à un programme d'éducation

- > La prise en charge diététique se réfère à un programme planifié et défini
- > Il existe un document d'information sur le programme à remettre au patient

REF 3 : Les actions font l'objet de documents et de protocoles

- > Il existe un document sur la prise en charge nutritionnelle du patient
- > Il existe un document précisant le contenu de l'éducation diététique

Action n°2 : Garantir aux professionnels l'acquisition de compétences

REF 4 : Les professionnels reçoivent une formation sur la diététique

- > Le professionnel bénéficie d'une formation sur le diabète
- > Le professionnel connaît les différents besoins nutritionnels
- > Le professionnel connaît l'équilibre alimentaire et la composition des aliments
- > Le professionnel connaît l'utilité des produits allégés
- > Le professionnel est capable de repérer les principales erreurs alimentaires
- > Le professionnel est capable d'analyser les différents types de comportement alimentaire
- > Le professionnel est capable de mettre en évidence les représentations et croyances alimentaires
- > Le professionnel est capable de conseiller en pratique le patient sur son alimentation

REF 5 : Les professionnels reçoivent une formation sur l'éducation du patient

- > Le professionnel réalise un diagnostic éducatif
- > Le professionnel fixe des objectifs d'éducation, à partir du diagnostic, en accord avec le patient
- > Le professionnel maîtrise différentes méthodes et techniques pédagogiques, afin d'atteindre ces objectifs
- > Le professionnel évalue les acquis et les comportements réels du patient

Action n°4 : Evaluer l'efficacité de la prise en charge diététique

REF 10 : La prise en charge diététique fait l'objet d'une évaluation

- > Les objectifs éducatifs sont évalués, selon leur pertinence, leur réalisme et leur cohérence
- > Les effets de l'éducation sont évalués en terme de résultats bio-cliniques
- > Les effets de l'éducation sont évalués en terme de connaissances
- > Les effets de l'éducation sont évalués en terme de comportement alimentaire ou de changement de comportement
- > Les effets de la prise en charge sont évalués en terme de qualité de vie
- > La satisfaction du patient est évaluée

REF 11 : Le professionnel fait l'objet d'une évaluation

- > Le professionnel évalue ses compétences
- > Le professionnel améliore ses compétences
- > Les compétences du professionnel sont évaluées

Action n°3 : Assurer la qualité de l'éducation diététique centrée sur le patient

REF 6 : La prise en charge diététique prend en compte les besoins du patient

- > Les habitudes alimentaires sont évaluées lors du premier entretien
- > Le patient est invité à exprimer ses intérêts, ses préoccupations et ses besoins d'informations

REF 7 : Les objectifs éducatifs s'articulent autour des besoins du patient

- > Les objectifs éducatifs tiennent compte du besoin de savoir du patient
- > Les objectifs éducatifs tiennent compte du vécu du patient, de son état émotionnel, de l'acceptation de la maladie
- > Les objectifs éducatifs tiennent compte des connaissances et des représentations du patient
- > Les objectifs éducatifs tiennent compte des obstacles socioculturels et environnementaux du patient
- > Les objectifs éducatifs tiennent compte des valeurs, intérêts, désirs et projets du patient

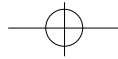
REF 8 : Le choix des méthodes et techniques éducatives dépend de la capacité du patient à apprendre

- > Le contenu de l'information à aborder, l'identification d'un ordre de priorité sont définis
- > Le contenu de l'information s'effectue grâce à l'utilisation de termes clairs
- > L'information contient des indications pratiques et concrètes à partir d'exemples et d'expériences du patient
- > Les techniques et outils pédagogiques encouragent le patient à être actif

REF 9 : L'éducation diététique fait l'objet d'un suivi

- > L'éducation diététique se réalise par étapes
- > Les activités éducatives s'inscrivent dans une relation renégociable avec le patient





35 allée Vivaldi 75012 Paris
Tél : 01 40 02 03 02 - Fax : 01 40 02 03 40
e-mail : adlf@adlf.org - Internet : www.adlf.org

L'Association Française des Diététiciens de Langue Française (ADLF) regroupe les diététiciens de France autour d'un projet associatif ayant pour objectif de :

- > Fédérer et représenter tous les diététiciens
- > Affirmer le diététicien comme acteur de santé, professionnel expert en alimentation et en nutrition
- > Représenter le diététicien auprès des sociétés savantes et des différentes institutions
- > Accompagner le diététicien dans l'évolution de la profession

L'Alfediam Paramédical, une association dynamique en diabétologie.

Ses actions :

- > Permettre les échanges entre les équipes soignantes
- > Actualiser les connaissances scientifiques et les comportements éducatifs
- > Créer une dynamique entre les paramédicaux
- > Promouvoir la reconnaissance du rôle et de la place des paramédicaux dans les soins et l'éducation
- > Représenter les paramédicaux auprès des instances traitant du diabète
- > Valoriser l'activité des paramédicaux en diabétologie auprès des pouvoirs publics.



58 rue Alexandre Dumas 75544 Paris Cedex 11
Tél : 01 40 09 89 07 - Fax : 01 40 09 29 14
e-mail : alfediam@magic.fr - Internet : www.alfediam.org

Coordonnateur :

Nathalie MASSEBOEUF, *diététicienne*
GH Pitié-Salpêtrière - 47/83 Bd de l'Hôpital - 75013 Paris.
Présidente de l'ALFEDIAM paramédical

Comité de rédaction :

BERTOGGIO Jocelyne, *diététicienne*, Hôpital Pasteur, Nice.
CESCHI Blandine, *diététicienne libérale*, Dôle.
CORSET Emmanuel, *diététicien*, GH Pitié-Salpêtrière, Paris.
DAADOUN Lydie, *diététicienne*, Centre Hospitalier, Toulon.
DELATTRE Cécile, *diététicienne*, Maison du Diabète de Marcq-en-Baroeul, Lille.
DIANCOURT Sylvie, *diététicienne*, Centre Hospitalier, Nevers.
DUPRE Stéphane, *diététicien libéral*, Lille.
EYRAUD Bibiane, *diététicienne*, CH Paul Ribeyre, Vals les Bains.
FLUMIAN Carmen, *diététicienne*, Hôpital Saint-Joseph, Paris.
FOUQUET Caroline, *diététicienne*, Hôtel-Dieu, Paris.
FRAISON Annick, *diététicienne*, Hôpital Bocage Sud, Dijon.
FUCHS française, *diététicienne*, Hôpital Bocage Sud, Dijon.
GIBASSIER Cécile, *diététicienne*, Hôpital Bocage Sud, Dijon.
GORNAY Séphora, *diététicienne libérale*, Nice.
GUILLET Martine, *diététicienne libérale*, Vesoul.
JOUBERT Daniel, *diététicien libéral*, Perpignan.
LANGARD Thérèse, *Cadre diététicien*, Hôpital Jeanne-D'Arc, CHU Nancy, Toul.
LUCAS Chantal, *Cadre diététicien*, CH Sud Francilien, Corbeil-Essonnes.
NAUD Marie-Françoise, *Cadre diététicien*, Centre Hospitalier, Toulon.
NOUGAROLIS Viviane, *diététicienne*, Hôpital J. Ducuing, Toulouse.
PALERM Danièle, *diététicienne*, Centre Hospitalier, Toulon.
ROMAND Dorothee, *diététicienne*, Hôpital Saint-Louis, Paris.
RUAULT Chantal, *diététicienne*, MGEN, Paris.

Remerciements aux professionnels médecins généralistes et spécialistes, diététiciens, infirmiers et aux patients diabétiques, qui ont accepté de participer à l'élaboration de ce document.

L'ALFEDIAM paramédical remercie pour leur soutien les sociétés : Abbott-Medisense, Animas, Aventis, BD, Disetronic, Lifescan, Medtronic-Minimed, Menarini, Novo-Nordisk, Orkyn', Vitalaire.



Annexe B1

Article de « La tribune » sur le service de télé-médecine, DIABEO

137) *DREIDEMY P. DIABEO permet de suivre le diabète à distance. In :La tribune.fr [en ligne]. Disponible sur : <http://ged.la Tribune.fr/zetasearch/hweb/index.html> (consultée le 10/06/10)*

Le coin du professionnel

SÉCURITÉ INFORMATIQUE

CheckPoint met votre navigateur dans une bulle

Alors que les menaces informatiques ne cessent d'évoluer, CheckPoint Software Technologies a mis au point un système qui protège le navigateur Internet, nouvelle cible des malveillants. Son nouveau produit, ZoneAlarm ForceField, est actuellement en test. Il sera commercialisé en France au cours du premier trimestre 2008, sans doute à un prix de 30 euros. Son principe est d'enfermer le navigateur dans une bulle virtuelle. De cette manière, les téléchargements automatiques de code malveillants sur le disque dur deviennent impossibles. Si d'aventure vous surfez sur un site dangereux et si celui-ci essaye de vous envoyer un code exécutable, ForceField va « émuler » votre PC : le code sera bien téléchargé mais dans une zone qui sera automatiquement effacée à la fin de votre session Internet. Cette technologie protège le PC de ce qui se trouve sur Internet mais aussi le navigateur de ce qui peut se trouver sur le PC. Cela signifie que si votre PC est déjà infecté, ForceField l'empêchera de contaminer d'autres sites ou d'autres serveurs. Par ailleurs, dans le cas où vous naviguez sur un site de *phishing* ou d'hameçonnage, le logiciel ZoneAlarm ForceField va faire apparaître une fenêtre pour vous avertir de la situation. De même pour les *malwares* qui espionnent les frappes du clavier ou les affichages à l'écran : ForceField brouille automatiquement les signaux récupérés par ces logiciels espions.

Security 2.0 selon Symantec

Le leader des solutions de sécurité commercialise sa solution Symantec Endpoint Protection. Elle a pour particularité de réunir les principales technologies : antivirus, antispyware, pare-feu pour ordinateur personnel, prévention d'intrusion et contrôle d'accès des périphériques. Le tout peut être géré sur une console unique. Ce package intègre diverses solutions de Symantec qui étaient vendues séparément. Il est livré avec un système de contrôle d'accès aux réseaux.

WWW.latribune.fr

Pas de licenciements économiques après une délocalisation fiscale

Diabeo permet de suivre le diabète à distance

Diabeo a reçu le grand prix des trophées de l'innovation organisés par le Syntec Informatique et Orange Business Services, dont « La Tribune » est partenaire. Il a été conçu par Voluntis, éditeur de logiciels pour la santé.

Par sa fréquence croissante, par l'inadaptation du système de soins actuel, par son coût économique et humain, par sa sémiologie riche, le diabète est un terrain pertinent d'expérimentation de la télémédecine. » C'est l'avis du Pr Pierre Benhamou du CHU de Grenoble, président coordinateur du groupe de travail Telediab de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques.

Telediab, qui travaille sur la télémédecine appliquée au diabète, est partenaire d'une vaste étude nationale, Telediab 1, lancée en juin pour un an au sein d'une vingtaine de centres hospitaliers français. Elle a pour but d'évaluer auprès de 180 patients diabétiques de type 1 un dispositif de télémédecine appelé Diabeo. Cette solution a été développée dans le cadre d'une collaboration scientifique entre Voluntis et le Centre d'études et de recherche pour l'intensification du traitement du diabète, que préside le Dr Guillaume Charpentier, chef du service de diabétologie au centre hospitalier de Corbeil-Essonnes.

« Quand nous lui avons présenté Medpassport, notre suite logicielle de suivi de la relation patient, le Dr Charpentier a été enthousiasmé.



Une jeune femme s'administre de l'insuline à l'aide d'un stylo à injection pour le traitement du diabète.

Il a voulu la focaliser sur les diabétiques de type 1 qui pratiquent l'insulinothérapie fonctionnelle », raconte Pierre Leurent, PDG de Voluntis. Avec l'insulinothérapie fonctionnelle, le diabétique bénéficie d'une liberté alimentaire totale. Il adapte simplement sa dose d'insuline en fonction de son taux de glycémie et de son alimentation, tout en notant ses prises quotidiennes dans un petit carnet. Le problème est que beaucoup de patients adaptent mal leurs doses d'insuline pour de multiples causes : ils suivent insuffisamment leur glycémie, fréquentent irrégulièrement les consultations médicales... Diabeo permet de contourner ces difficultés.

GRÂCE AU DISPOSITIF DIABEO, LES PATIENTS REÇOIVENT SUR LEUR SMARTPHONE UNE PROPOSITION DE DOSAGE D'INSULINE.

ment leur glycémie, fréquentent irrégulièrement les consultations médicales... Diabeo permet de contourner ces difficultés.

Avant l'expérimentation de Telediab 1, le système a déjà été testé à plus faible échelle de façon probante au centre hospitalier de Corbeil-Essonnes. Dans ce cadre, 120 patients testeurs ont été équipés par la division santé d'Orange, partenaire de l'opération, d'abonnements GPRS et de smartphones SPV M700 sous Windows Mobile. C'est leur carnet électronique, et ils y saisissent au moment de chaque repas leur taux de glycémie et leur alimentation. Les données sont transmises par GPRS au progiciel Diabeo qui réside sur un serveur Web sécurisé hébergé par Voluntis.

UN ACCÈS PERMANENT AU DOSSIER DES MALADES

Chaque médecin a au préalable défini dans le logiciel Diabeo les règles d'adaptation des doses d'insuline de ses patients, qui reçoivent immédiatement sur leur smartphone une proposition de dosage. Les équipes soignantes ont en permanence accès aux données contenues dans le serveur. Elles peuvent ainsi mener si nécessaire des consultations téléphoniques sans que les patients aient à se déplacer à l'hôpital.

Comme le praticien n'a pas à ressaisir les informations sur les taux de glycémie, l'alimentation, etc., les consultations sont centrées sur l'optimisation du traitement et l'éducation du patient. C'est un réel atout du système. Confrontés à un accroissement régulier du nombre de patients diabétiques, les services hospitaliers n'ont en effet d'autre choix que d'espacer les consultations à l'hôpital. Telediab 1 servira aussi à évaluer l'impact clinique et médico-économique de la solution. Le but est d'obtenir une prise en charge par l'assurance-maladie. ■

PATRICIA DREIDEMY

Les PGI s'ouvrent au plus grand nombre

LOGICIELS

Pour Christophe Raymond, directeur technique de Cegid, les progiciels de gestion intégrée vivent une mutation profonde.

Que penser du rachat de Business Objects par SAP ? Dans cette opération, le leader des progiciels de gestion intégrée (PGI) va récupérer un des grands acteurs des solutions d'aide à la décision. Cette évolution est logique. Alors qu'un PGI permet à une entreprise de maîtriser les flux de données générés par divers process (RH, commande, encours de production, gestion de la relation client, gestion de

la chaîne logistique), la *business intelligence*, domaine de prédilection de Business Objects, permet de donner du sens à ces données.

« DÉSINTÉGRATION »

« On ne peut plus concevoir de PGI sans outil décisionnel », remarque Christophe Raymond, le directeur technique de l'éditeur français Cegid. Il juge que le rapprochement des deux grands groupes est aussi l'illustration de ce qui se passe dans le monde des progiciels de gestion intégrée. « Peu à peu, les PGI sont en train de se désintégrer », note Christophe Raymond. Ils s'ouvrent au plus grand nombre et les utilisateurs ne s'en aperçoivent pas car les process sont intégrés aux outils bureautiques les plus répandus, comme Outlook de Microsoft. » C'est particulièrement vrai pour des process comme les congés, les

ressources humaines, la gestion de la relation client et la relance client.

Par ailleurs, l'architecture quelque peu monolithique des PGI subit elle aussi une phase de désintégration. « Chaque grand process est découpé en particules élémentaires », note Christophe Raymond. Ces particules peuvent être utilisables ou réutilisables à souhait au sein de l'entreprise comme un service. D'où le nom d'architecture informatique orientée service (SOA, *service oriented architecture*), qui, depuis trois ans, a bousculé de fond en comble le monde du logiciel d'entreprise.

Dans la pratique, il s'agit d'avoir un tronc commun sur lequel se greffent de multiples applications qui partagent toutes les mêmes données. Un commercial d'une entreprise appelle un client ? Le module CRM se met en place sur son écran. S'il tape des informations,

elles seront inscrites dans une base commune à toute l'entreprise. Ainsi, lorsque le service après-vente appellera le même client, les données ne seront plus erronées. Cette petite révolution pourrait lisser les cycles d'investissement des grandes entreprises.

POUR LES PME ET PMI

Enfin, la dernière grande évolution des PGI fait qu'ils peuvent enfin être maîtrisés par les PME-PMI, ce qui n'était pas véritablement le cas il y a cinq à dix ans. Cette possibilité découle de deux facteurs : l'interface utilisateur, qui reprend celles des grands outils bureautiques du marché (Microsoft principalement) et des produits spécialement conçus pour le *mid-market* (et pas une version diminuée de logiciels pour grand groupe). ■

P. B. ■

Annexe C1

« Indications et prescription d'une auto-surveillance glycémique chez un patient diabétique » HAS

- 138) HAS. *Indications et prescription d'une auto-surveillance glycémique chez un patient diabétique* . In : *Has-sante.fr [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/autoanalyse_glycemie_2007.pdf (consultée le 16/03/11)*

Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique

Le maintien de l'équilibre glycémique est le principal objectif de la prise en charge du diabète. Les principaux éléments du contrôle de cet équilibre sont l'autosurveillance glycémique et la surveillance du taux d'hémoglobine glyquée.

L'ESSENTIEL

Pour mieux maintenir l'équilibre glycémique

Le dispositif

- Un système d'autosurveillance glycémique est constitué d'un lecteur de glycémie et des réactifs associés (électrodes, bandelettes ou capteurs).

Il permet le dosage à domicile du glucose dans le sang capillaire, prélevé à l'aide d'un autopiqueur. Le patient (ou son entourage) peut ainsi surveiller lui-même sa glycémie, plusieurs fois par jour si besoin, et prendre des mesures pour la contrôler.

L'autosurveillance glycémique doit être :

- systématique et pluriquotidienne dans le diabète de type 1 ;
- limitée à certains patients, en fonction des situations cliniques, dans le diabète de type 2 ;
- inscrite dans une démarche d'éducation du patient.

L'autosurveillance glycémique ne doit PAS être :

- une mesure automatiquement généralisée à l'ensemble des diabétiques ;
- une mesure passive, n'entraînant pas de conséquences thérapeutiques immédiates.

Un élément clé du traitement de certains diabétiques

- **Le maintien de l'équilibre glycémique** est le principal objectif de la prise en charge du diabète. Il permet de prévenir les complications vasculaires micro et macroangiopathiques à long terme et d'éviter les complications métaboliques aiguës. Les principaux éléments du contrôle de l'équilibre glycémique sont l'autosurveillance glycémique et la surveillance du taux d'hémoglobine glyquée.
 - **L'autosurveillance glycémique** présente un intérêt :
 - dans la détection d'une dérive glycémique asymptomatique transitoire ou durable, qu'il s'agisse d'une hyper ou d'une hypoglycémie ;
 - dans le choix thérapeutique, de concert avec le patient et son entourage, pour améliorer chez certains patients l'équilibre glycémique et l'observance.
 - **Le dosage tous les 6 mois de la glycémie dans le plasma veineux, en laboratoire**, est utile pour contrôler la qualité des glycémies capillaires mesurées par le dispositif d'autosurveillance.
 - **Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)** dans le plasma veineux reflète l'équilibre moyen des glycémies des 3 derniers mois et se dose quatre fois par an. Dans le diabète de type 1, l'objectif est de maintenir une HbA1c à moins de 7 ou 7,5 %, en prenant garde au risque d'hypoglycémie.

Dans le diabète de type 2, l'objectif optimal varie, selon le contexte clinique (âge du patient, ancienneté du diabète, comorbidités...), de moins de 6,5 % en monothérapie orale à moins de 7 % en trithérapie orale ou sous insuline.
- L'autosurveillance glycémique doit être systématique et pluriquotidienne dans le diabète de type 1. Ce n'est pas toujours le cas dans le diabète de type 2 (*voir page 4*).

**Régime et activité physique
doivent être poursuivis dans tous les cas**

La prescription en pratique

- Le prescripteur doit préciser sur l'ordonnance :

- L'unité d'affichage souhaitée pour le lecteur de glycémie :
 - mg/dl ou mmol/l.

Seuls les lecteurs de glycémie dont l'affichage est limité à une seule unité de mesure seront pris en charge.

- Le nombre d'autosurveillances à réaliser par jour ou par semaine, et non le nombre de boîtes à délivrer, pour que le pharmacien fournisse le conditionnement adéquat.

- Chez l'adulte, un lecteur de glycémie est pris en charge tous les 4 ans.
- Chez l'enfant (moins de 18 ans), deux lecteurs sont pris en charge tous les 4 ans. Il est en effet souhaitable que les dispositifs soient disponibles en double, à domicile et à l'école, pour éviter tout manque dans la surveillance glycémique.
- Les lecteurs de glycémie pris en charge sont **garantis au minimum 4 ans**. La mise en jeu de cette garantie permet le remplacement de l'appareil par son fabricant/distributeur, rendant inutile une nouvelle prescription par le médecin. Il est donc important de rappeler aux patients de **conserver tous documents relatifs à cette garantie pour en bénéficier**.

Dans tous les cas, la prescription et l'utilisation d'une autosurveillance glycémique doivent s'inscrire dans une démarche d'**éducation du patient** (et de son entourage si besoin).

Lors de la prescription d'un dispositif d'autosurveillance glycémique, il est indispensable d'expliquer les enjeux au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance : fréquence, fixation des horaires, objectifs glycémiques, mais aussi décisions thérapeutiques à prendre en fonction des résultats.

En effet, l'**autosurveillance « passive », ne débouchant pas sur des conséquences thérapeutiques, n'est pas recommandée.**

Indications, modalités et objectifs de l'autosurveillance glycémique (ASG)

Indications	Rythme de l'ASG	Objectifs glycémiques
Diabète de type 1	<ul style="list-style-type: none">■ Au moins 4 par jour	<ul style="list-style-type: none">■ Avant les repas : 70 à 120 mg/dl■ En post-prandial* : < 160 mg/dl
Diabète de type 2	<ul style="list-style-type: none">■ Insulinothérapie en cours<ul style="list-style-type: none">■ Au moins 4 par jour si l'insulinothérapie est similaire à celle d'un diabète de type 1■ 2 à 4 par jour sinon■ Insulinothérapie prévue (insuline envisagée à court ou moyen terme, avant sa mise en route)<ul style="list-style-type: none">■ 2 à 4 par jour■ Traitement par insulinosécréteurs (pour rechercher ou confirmer une hypoglycémie et adapter si besoin la posologie des médicaments)<ul style="list-style-type: none">■ de 2 par semaine à 2 par jour (ASG à réaliser au moins 2 jours par semaine, à des moments différents de la journée)■ Traitement n'atteignant pas l'objectif glycémique (comme instrument d'éducation pour démontrer l'effet de l'activité physique, de l'alimentation et du traitement médicamenteux)<ul style="list-style-type: none">■ de 2 par semaine à 2 par jour	<ul style="list-style-type: none">■ Avant les repas : 70 à 120 mg/dl■ En post-prandial* : < 180 mg/dl
Diabète gestationnel	<ul style="list-style-type: none">■ au moins 4 par jour	<ul style="list-style-type: none">■ À jeun : < 95 mg/dl■ En post-prandial* : < 120 mg/dl

* En post-prandial : 2 heures après le repas.

HAS

Validé par la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP) de la HAS, ce document a été élaboré à partir des études et de l'ensemble des avis de la CEPP.

Retrouvez l'ensemble des publications de la HAS sur cette thématique sur www.has-sante.fr

« Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » - Recommandation pour la pratique clinique - Afsaps/HAS 2006
« Diabète de type 1 » et « Diabète de type 2 » - Guides affection de longue durée - HAS 2007

Octobre 2007

Annexe D1

Tableau comparatif des principaux lecteurs de glycémie présents sur le marché en 2010

139) *DIAMIP.org. Logiciels & spécificités de quelques lecteurs de glycémie. In : DIAMIP.org [en ligne].*

Disponible sur :

http://www.diamip.org/ps/medias/logiciels_et_specificites_de_quelques_lecteurs_de_glycemie20405.pdf

(consultée le 02/02/11)



Logiciels & spécificités de quelques lecteurs de glycémie

Tableau mis à jour le 05/04/2011

www.diamip.org

Firme	Lecteur	Spécificités	Logiciels	
			Nom	Prix
LIFESCAN N° Vert : 0800459459 24h/24 – 7J/7	OneTouch UltraEasy	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Petite taille, discret, facile à transporter ▶ Design en plusieurs couleurs 	Logiciel One Touch	Logiciel gratuit téléchargeable sur www.lifescan.fr 26 € pour le câble (disponible au n° vert). Câble gratuit pour le lecteur Veriopro
	One Touch Vita (no coding)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Lecture en 5 secondes ▶ Ecran large, Gros Chiffre ▶ Antidérapant au dos du lecteur ▶ Contexte glycémie (post prandiale...) 		
	One Touch Verio Pro (no coding)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Echantillon de sang sur l'un ou l'autre coté de la bandelette ▶ Ecran retro éclairé ▶ Eclairage fente insertion de la bandelette ▶ possibilité identification glycémie à jeun, avant, après repas et au coucher ▶ Possibilité activation fonction alerte en cas tendance hypo ou hyper 		
	Piles et carnet fournis par le labo (appel N° Vert) Un autopiqueur gratuit tous les ans sans ordonnances (appel N° Vert)			
ABBOTT MEDISENSE N° Vert : 0800101156	Optium Xceed	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Électrode de calibration dans chaque boîte ▶ Bandelettes emballées individuellement ▶ Site alternatif possible ▶ Lecture de l'acétonémie ▶ possibilité de déposer une 2^{ème} goutte sur la même bandelette (3 mn) 	Copilote	Logiciel gratuit disponible au n° vert Câble USB 35€
	Free Style Papillon Vision (no coding)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de calibration ▶ Site alternatif possible ▶ Plus petite goutte de sang nécessaire 		
	Free Style Papillon Lite (no coding)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tout petit lecteur ▶ Taille Affichage importante ▶ double éclairage : écran, électrode 		
	Piles CR2032 fournies par le labo (appel N° Vert)			



Logiciels & spécificités de quelques lecteurs de glycémie

Tableau mis à jour le 05/04/2011

www.diamip.org

Firme	Lecteur	Spécificités	Logiciels	
			Nom	Prix
ROCHE N° Vert : 0800272693	Accu-Check Performa	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dépôt facilité et visible, possibilité d'ajout de sang ▶ bandelette assez grosse, facile d'utilisation, ▶ Détection auto des bandelettes périmées ▶ pré-réglage de la date/heure ▶ Site alternatif possible 	Accu-CHEK 360° Connexion informatique par infra rouge Accu-CHEK Smart Pix transfert par infrarouge des données des lecteurs par clé usb impression et transfert des rapports de glycémie par email	35 € logiciel disponible n° Vert ou sur le site 29,90 € à commander sur www.accu-chek.fr ou n° Vert
	Accu-Check Performa Nano	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Calibration par puce ▶ Gestion automatique de la péremption des bandelettes ▶ Moyenne des résultats sur 7-14-30-90 jours avant et après repas 		
	Piles fournies par le labo (appel N° Vert)			
BAYER N° Vert : 0800342238	Ascensia BREEZE2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de codage ▶ Disque avec 10 capteurs incorporés ▶ Bonne tenue en main ▶ Manipulation intuitive ▶ Détection de sous remplissage 	Glucofacts Express	Téléchargeable sur www.bayerglucofacts.com Câble disponible gratuitement sur appel n° vert
	CONTOUR TS (no coding)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de codage ▶ Usage sur sang capillaire, veineux, artériel et néonatal. ▶ Détection de sous remplissage ▶ Ecran large ▶ Site alternatif 		
MENARINI N° Vert : 0800102602	GlucoFix mio (no coding)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Simple d'utilisation ▶ Sans calibration ▶ Contrôle visuel du volume de sang ▶ recueil de sang par capillarité ou dépôt ▶ Site alternatif 	Gluco Log	Disponible au N° Vert ou sur le site internet www.menarindiagnosics.com Câble de transfert : 35,76€ HT
	Glucofix ID	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Détection sous remplissage ▶ Sites alternatifs ▶ sans calibration 		



Logiciels & spécificités de quelques lecteurs de glycémie

Tableau mis à jour le 05/04/2011

www.diamip.org

Firme	Lecteur	Spécificités	Logiciels	
			Nom	Prix
DINNO-SANTE N° Vert : 0800697598	Kit Freetest	▶ Lecteur gratuit Care Sens N	Logiciel gratuit à demander au n° vert	
	PAM 2.0	▶ Lecteur Care Sens N ▶ Tensiomètre poignet microlife (gratuit)	Logiciel gratuit à demander au n° vert	
	DUO	▶ 2 Lecteurs Bionime DUO GM100		
EVOLUPHARM N° Vert : 0820207014	One Code Reflex	▶ Lecteur New Test parlant	Telechargeable	Câble USB fourni dans les Kits
	One Code New Test			
AXIMED 0472160101	Senso Card Plus	▶ Lecteur parlant		
SANOFI AVENTIS 0800105253	BG STAR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fonction alerte en cas hypo ou hyperglycémie ▶ 7 alarmes programmables ▶ calcul et visualisation graphique des moyennes avant et après repas et des moyennes des 14, 30 et 90 derniers jours ▶ indicateur de l'atteinte des objectifs glycémiques ~ ☺ 	BG Star® diabetes management software telechargeable	Câble gratuit sur appel
	IBG STAR disponible début mai	Propose l'application iBG Star diabetes manager sur iPhone ou iPod : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Interface intuitive ▶ Téléchargement automatique des résultats de glycémie ▶ Transmission résultats à un professionnel de santé ▶ possibilité ajout commentaires pour expliquer résultats inhabituels ▶ Graphiques de tendances ▶ Carnet de suivi glycémique ▶ statistiques ▶ Alertes hypo / hyper avec code couleur à l'affichage 	iBG Star® diabetes manager telechargeable	

Annexe E1

Exemple de traitement des données
recueillies à partir d'un lecteur de
glycémie Accu-check®

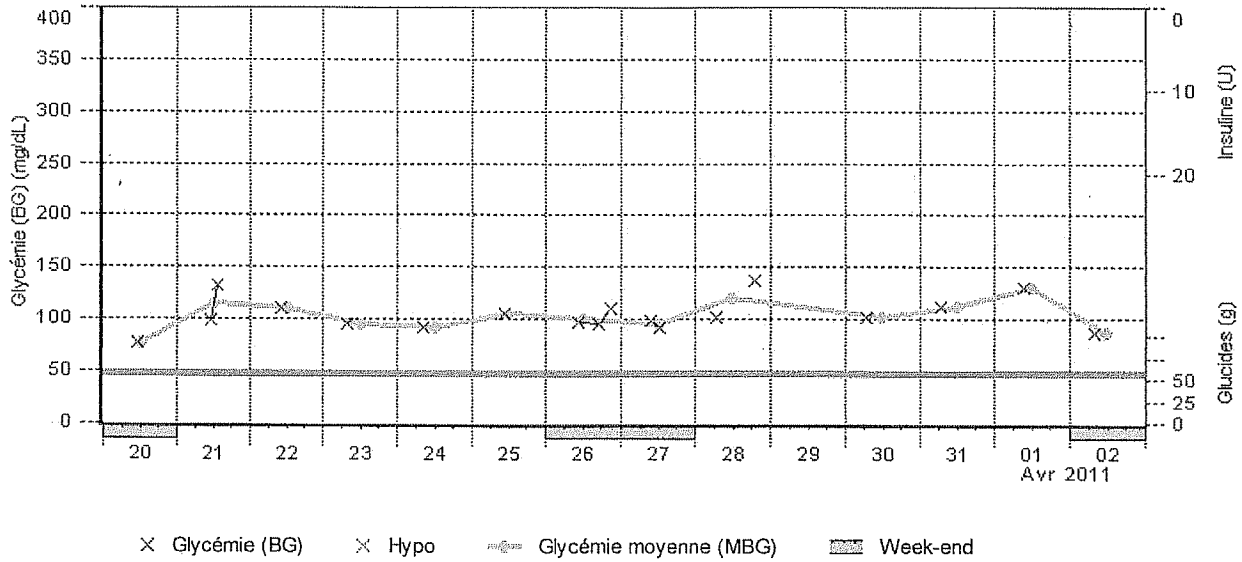
ACCU-CHEK®



Numéro de série
00480773

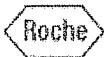
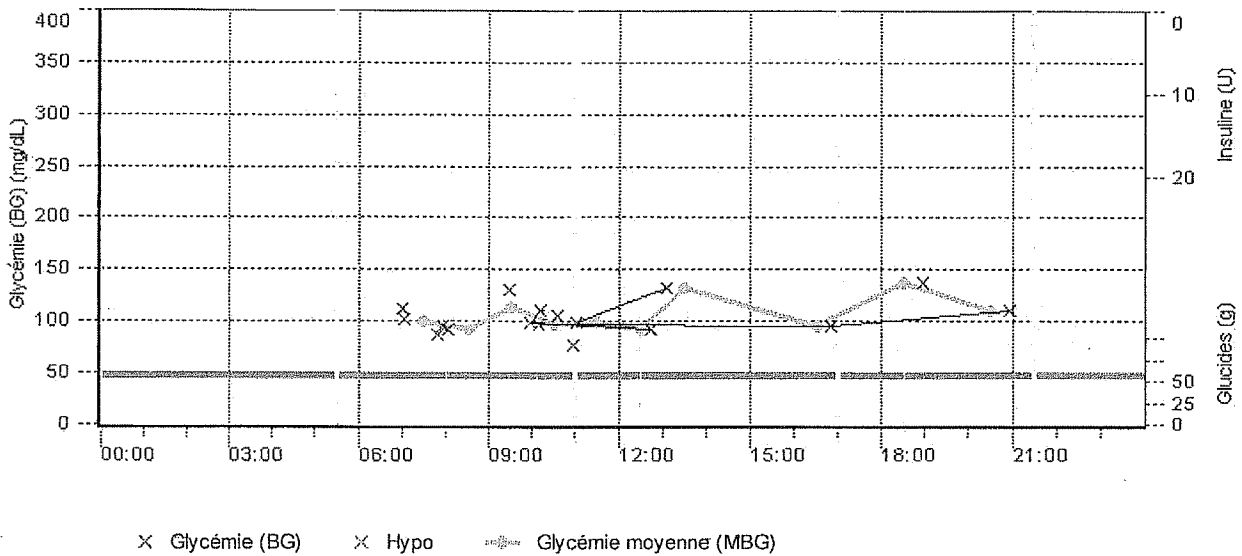
Evolution générale

2 semaines jusqu'au 02.04.2011



Journée standard

2 semaines jusqu'au 02.04.2011



ACCU-CHEK®
Vivre sa vie. C'est essentiel.

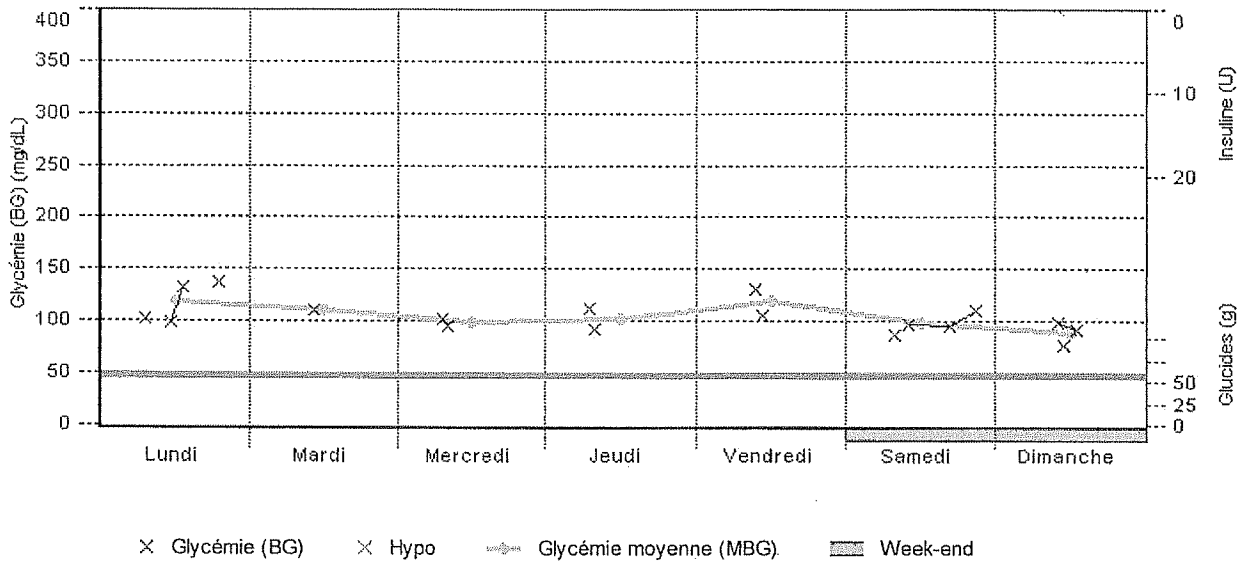
ACCU-CHEK®



Numéro de série
00480773

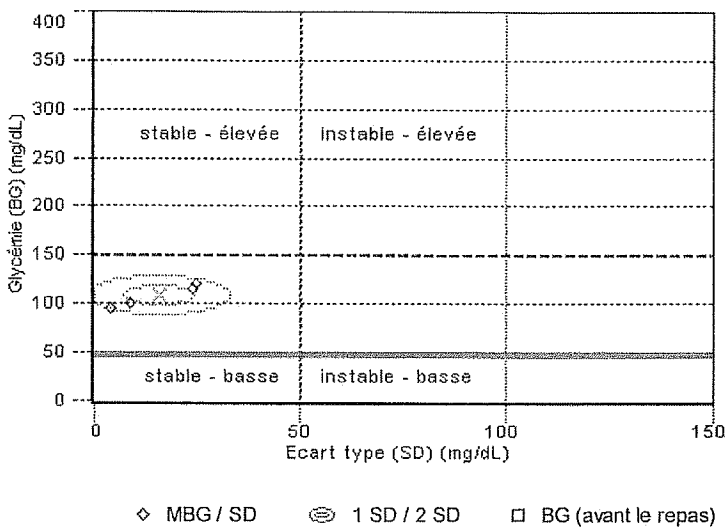
Semaine standard

2 semaines jusqu'au 02.04.2011



Contrôle métabolique

2 semaines jusqu'au 02.04.2011



Résultats pris en compte	18
Fréquence autocontrôle BG	1.3 (1.4)
Glycémie moyenne (MBG)	104 mg/dL
Ecart type (SD)	16 mg/dL
SD / MBG	15 %
MBG □	-
MBG ■	-
BG Index / élevé	0.2
BG Index / faible	0.8



ACCU-CHEK®
Vivre sa vie. C'est essentiel.

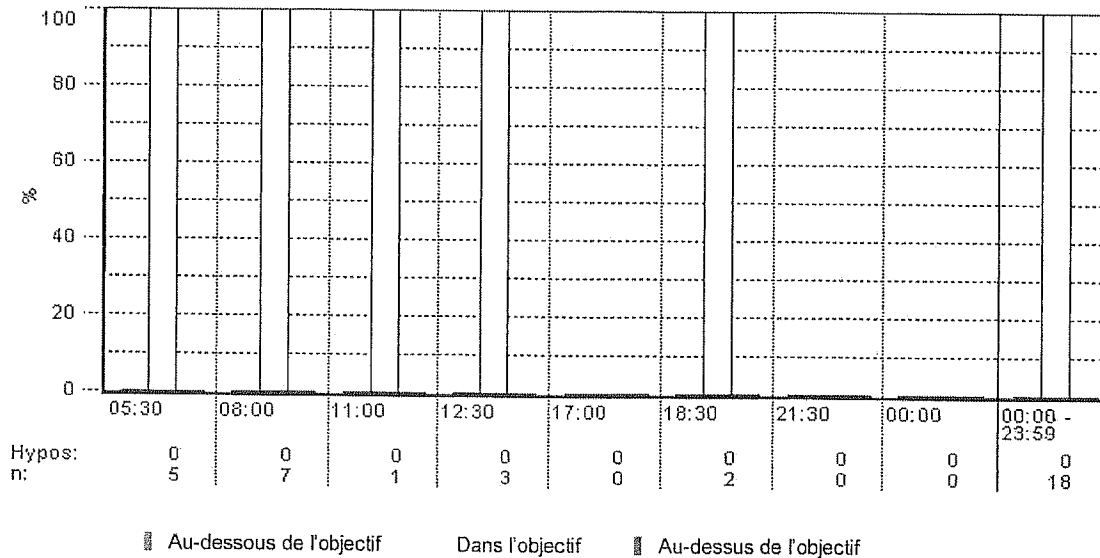
ACCU-CHEK®



Numéro de série
00480773

Répartition des objectifs

2 semaines jusqu'au 02.04.2011

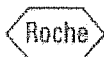


Vue d'ensemble

2 semaines jusqu'au 02.04.2011

Rapport	
2 semaines jusqu'au 02.04.2011	
Résultats pris en compte	18
Maximum	138 mg/dL
Glycémie moyenne (MBG)	104 mg/dL
Ecart type (SD)	16 mg/dL
Minimum	77 mg/dL
Fréquence autocontrôle BG	1.3 (1.4)
Objectifs	70 - 140 mg/dL
Seuil d'hypo	50 mg/dL
BG Index / élevé	0.2
BG Index / faible	0.8
Hi / Lo	0 / 0
Contrôles	0

Appareil:		
Numéro de série	00480773	
Date / heure	02.04.2011 16:07	
Résultats valides	502	
du	22.04.2009	
au	31.12.2031	
Autres informations:		
Valeurs non chronologiques détectées.		



ACCU-CHEK®
Vivre sa vie. C'est essentiel.



Numéro de série
00480773

Journal

2 semaines jusqu'au 02.04.2011

Journal

Date	05:30 - 07:59	08:00 - 10:59	11:00 - 12:29	12:30 - 16:59	17:00 - 18:29	18:30 - 21:29	21:30 - 23:59	00:00 - 05:29
<input checked="" type="checkbox"/> Samedi	02.04.2011	87	-	-	-	-	-	-
Vendredi	01.04.2011	-	130	-	-	-	-	-
Jeudi	31.03.2011	112	-	-	-	-	-	-
Mercredi	30.03.2011	102	-	-	-	-	-	-
Lundi	28.03.2011	102	-	-	-	138	-	-
<input checked="" type="checkbox"/> Dimanche	27.03.2011	-	98	-	92	-	-	-
<input checked="" type="checkbox"/> Samedi	26.03.2011	-	97	-	95	-	111	-
Vendredi	25.03.2011	-	105	-	-	-	-	-
Jeudi	24.03.2011	-	92	-	-	-	-	-
Mercredi	23.03.2011	95	-	-	-	-	-	-
Mardi	22.03.2011	-	110	-	-	-	-	-
Lundi	21.03.2011	-	-	99	133	-	-	-
<input checked="" type="checkbox"/> Dimanche	20.03.2011	-	77	-	-	-	-	-
n	5	7	1	3	0	2	0	0
MBG	100	101	99	107	-	125	-	-
SD	9	16	-	23	-	19	-	-

Résultats pris en compte	18
Glycémie moyenne (MBG)	104 mg/dL
Ecart type (SD)	16 mg/dL
Maximum	138 mg/dL
Minimum	77 mg/dL
BG index / élevé	0.2
BG index / faible	0.8
Hi	0
Lo	0

- Au-dessus de l'objectif
- Au-dessous de l'objectif
- Hypo
- BG (avant le repas)
- Week-end
- BG (après le repas)
- Symptômes hypo



ACCU-CHEK
Vivre sa vie. C'est essentiel.

Annexe F1

Liste non exhaustive des lecteurs de glycémie présents sur le marché en 2010

- 140) CHOLEAU C. *Lecteurs de glycémie : quoi de neuf ?* In : *Impact-santé [en ligne]*. Disponible sur : http://www.impact-sante.fr/Medecine/Mise_au_point/Lecteurs_de_glycemie_-_quoi_de_neuf_/16/17971 (consultée le 09/08/11)

Lecteur	ABBOTT			ARKRAY	
	Optium Xceed	FreeStyle Papillon Lite	FreeStyle Papillon Vision	GLUCOCARD X-Meter	GLUCOCARD X-mini plus
Technologie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie
Enzyme	Glucose-déshydrogénase (GDH-NAD)	Glucose-déshydrogénase (GDH-FAD)	Glucose-déshydrogénase (GDH-FAD)	Glucose oxydase	Glucose oxydase
Calibration	Electrode de calibration	Sans calibration	Sans calibration	Sans calibration	Sans calibration
Bandelette	-Electrodes Optium Plus & Optium B-Cétone -Emballage Individuel	-Electrodes FreeStyle Papillon Easy - flacon	-Electrodes FreeStyle Papillon Easy - flacon	-Glucocard X-Sensor	-Glucocard X-Sensor
Temps de lecture	5 sec	4 sec	4 sec	5 sec	5 sec
Volume Sanguin	0,6 l	0,3 l	0,3 l	0,3 l	0,3 l
Prélèvement insuffisant	Non	Ajout de sang possible dans les 60 sec	Ajout de sang possible dans les 60 sec	Détection du volume insuffisant et possibilité d'ajouter du sang dans les 10 sec	Détection du volume insuffisant et possibilité d'ajouter du sang dans les 10 sec
Sites alternatifs	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Plages de mesure	20-500 mg/dl	20-500 mg/dl	20-500 mg/dl	10-600 mg/dl	10-600 mg/dl
Mémoire	450 valeurs	400 valeurs	400 valeurs	360 valeurs	500 valeurs
Moyenne des glycémies	7, 14 et 30 derniers jours	7, 14 et 30 derniers jours	7, 14 et 30 derniers jours	7 et 14 jours	7, 14, 30 et 90 jours
Poids	42 g	40 g	42 g	45 g	30 g
Taille (cm)	7,5 x 5,4 x 1,7	7,4 x 4,0 x 1,7	8,3 x 5 x 1,6	10 x 5 x 1,2	10,2 x 3,3 x 1,85
Température d'utilisation	15-40 °C	4-40 °C	4-40 °C	10-40°C	10-40 °C
Altitude	< 2195 m	< 3048 m	< 3048 m	< 3000 m	< 3000 m
Cétonémie	10 sec 1,5 ml de sang 0-8 mmol/l	Non	Non	Non	Non
Interférences médicamenteuse et métabolique	Non	Non	Non	Oui (dépend des substances et des concentrations)	Oui (dépend des substances et des concentrations)
Interférence avec sucres et glucosamines	Non	Xylose	Xylose	Oui (dépend des substances et des concentrations)	Oui (dépend des substances et des concentrations)
Interférence avec l'oxygène	Non	Non	Non	Non	Non
Hématocrite	30-60 %	15-65 %	15-65 %	30-52 %	30-52 %
Sang Veineux	Non	Oui	Oui	Non	Non
Sang Néonatal	Non	Non	Non	Non	Non
Utilisation en Dialyse	Oui	Oui	Oui	Non (dépend du type de dialyse)	Non (dépend du type de dialyse)
Sonneries d'alerte	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Transfert et logiciel d'analyse des données	Câble USB Copilot	Câble USB Logiciel CoPilot		Câble USB Logiciel Meqnet	Câble USB Logiciel Meqnet
REMARQUES	Rétroéclairage de l'écran	-Rétro-éclairage de l'écran et Éclairage du port d'insertion de l'électrode -Nouvelle technologie ZipWick pour un prélèvement instantané de la goutte de sang	-Grand chiffres -Nouvelle technologie ZipWick pour un prélèvement instantané de la goutte de sang		Bouton d'éjection de la bandelette Rétro-éclairage LED (écran et fente d'insertion)

A.MENARINI DIAGNOSTICS		BAYER			
Glucifix mio'	Glucifix id	Ascensia® Brio	Breeze™ 2	Contour™ TS	Contour™ Link
Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie
Glucose oxydase	Glucose oxydase	Glucose oxydase	Glucose oxydase	Glucose déshydrogénase et ferrocyanide de potassium GDH-FAD	Glucose déshydrogénase et ferrocyanide de potassium GDH-FAD
Sans calibration	Sans calibration	Puce de calibration	Automatique, Technologie Bayer «No coding™»	Automatique, Technologie Bayer «No coding™»	Automatique, Technologie Bayer «No coding™»
-Glucifix sensor -Individuelle en flacon	-Glucifix id sensor -Individuelle en flacon	-Bandelettes réactives Ascensia Easyfill -En flacon de 50	-Disque de 10 capteurs réactifs Glucodisc® 2 -En boîte de 5 disques	-Bandelettes réactives Contour™ TS -En flacon de 50	-Bandelettes réactives Contour™ Link -En flacon de 50
4 sec	4 sec	10 sec	5 sec	8 sec	5 sec
0,3 l	0,5 l	3 l	1 l	0,6 l	0,6 l
Message d'erreur	Message d'erreur	Message d'erreur	Message d'erreur	Message d'erreur	Message d'erreur
Oui	Oui	Non	-Paume -Avant bras	-Paume -Avant bras	-Paume -Avant bras
20-600 mg/dl	10-600 mg/dl	30-550 mg/dl	10-600 mg/dl	10-600 mg/dl	10-600 mg/dl
400 valeurs	250 valeurs	10 valeurs	420 valeurs	250 valeurs	480 valeurs
1, 7, 14 et 30 jours	14 et 30 jours	Non	1, 7, 14 et 30 derniers jours	14 derniers jours	-14 derniers jours -Ecran résultats haut et bas 7 derniers jours
75 g	39 g	64 g	105 g	57 g	52,7 g
9,1 x 5,8 x 2,3	8 x 6,5 x 1,6	10x5,8x2,1	10,2x7x2,5	7x6x1,9	7,7x5,7x2,3
5-45°C	5-45 °C	14-40 °C	10-45 °C	5-45 °C	5-45 °C
< 3000 m	< 3000 m	< 3040 m	< 3109 m	< 3000 m	< 3000 m
Non	Non	Non	Non	Non	Non
Non	Non		Chol > 5 g/l Tg > 3 g/l	Acide ascorb > 3,6 mg/l Chol > 5 g/l Tg > 5 g/l	Acide ascorb > 3,6 mg/l Chol > 5 g/l Tg > 5 g/l
Non	Non	Non	Non	Xylose	Xylose
Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
20-60 %	30-55 %	30-55 %	20-55 %	0-70 %	0-70 %
Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Non	Non	Non	Non	Non	Non
Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Non	Non	Non	Non	Non	Non
Câble USB Logiciel GlucoLog	Câble USB Logiciel GlucoLog	Non			
			Grand écran. 10 tests consécutifs sans changer de capteur réactif.	Réduit le risque d'interférence avec des substances comme le paracétamol, la vitamine C (1) <i>(1) Harrison B et al. CONTOUR® Blood Glucose Monitoring System (BGMS) interference evaluation. Diabetes 2010;59(S1):A543 (abstract 2073-P0)</i>	Transmission instantanée et automatique par radio fréquence des glycémies aux pompes à insuline Paradigm® et au système Paradigm® Real time

Lecteur	B. BRAUN MEDICAL	DINNO SANTE		
	Omnitest 3	Kit FreeTest CareSens N	Pack PAM 2.0 CareSens N	Bionime Duo GM100
Technologie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie
Enzyme	Glucose oxydase	Glucose oxydase	Glucose oxydase	Glucose oxydase
Calibration	Sans calibration	Sans calibration	Sans calibration	Sans calibration
Bandelette	Bandelettes Omnitest 3 Individuelle en flacon (boîte de 2 flacons de 25 bandelettes)	-Bandelettes réactives Care Sens N -Individuelles en flacon	-Bandelettes réactives Care Sens N -Individuelles en flacon	-Bandelettes réactives BIONIME Duo GS100 -Individuelles en flacon
Temps de lecture	3 sec	5 sec	5 sec	8 sec
Volume - Sanguin	0,3 µl	0,5 µl	0,5 µl	1,4 µl
Prélèvement insuffisant	Message d'erreur	Fenêtre de confirmation	Fenêtre de confirmation	Fenêtre de confirmation
Sites alternatifs	Oui	Oui	Oui	Non
Plages de mesure	10-600 mg/dl	20-600 mg/dl	20-600 mg/dl	10-600 mg/dl
Mémoire	365 résultats avec date et heure.	500 valeurs	500 valeurs	150 valeurs
Moyenne des glycémies	3 moyennes personnalisables.	7, 14, 30, 90 derniers jours Avant/Après repas	7, 14, 30, 90 derniers jours Avant/Après repas	1, 7, 14, 30 derniers jours
Poids	54 g	51,5 g	51,5 g	43 g
Taille (cm)	8,4 x 5,6 x 1,8 (L X I X h)	9,3x4,7x1,5 cm	9,3x4,7x1,5 cm	9,5x4,4x1,3 cm
Température d'utilisation	10 -40°C	10-40 °C	14-40 °C	10-40 °C
Altitude	≤ 3000 m	3000 m	3000 m	3000 m
Cétonémie	Non	Non	Non	Non
Interférences médicamenteuse et métabolique	Non	Acétaminophène, acide ascorbique (vitamine C), acide urique si concentrations anormalement élevées dans le sang	Acétaminophène, acide ascorbique (vitamine C), acide urique si concentrations anormalement élevées dans le sang	--Acide urique> 0,54mmol/l Methyldopa> 0,071mmol/l L-Dopa> 0,076mmol/l Cholestérol> 6,5mmol/l
Interférence avec sucres et glucosamines	Non			
Interférence avec l'oxygène	Oui	Oui si concentration anormalement élevée d'oxygène dissous dans le sang	Oui si concentration anormalement élevée d'oxygène dissous dans le sang	Oui si concentration anormalement élevée d'oxygène dissous dans le sang
Hématocrite	20-60 %	20-60 %	20-60 %	30-55 %
Sang Veineux	Non,	Non	Non	Non
Sang Néonatal	Non	Oui pour une hématocrite située entre 20-60 %	Oui pour une hématocrite située entre 20-60 %	Non
Utilisation en Dialyse	Oui	Non	Non	Non
Sonneries d'alerte	Oui	Oui	Oui	Non
Transfert et logiciel d'analyse des données	Câble USB Logiciel Diabass	Logiciel CareSens N	Logiciel CareSens N	Non
REMARQUES		Kit complet également adapté pour le diabète gestationnel	Kit contenant un autotensiomètre	Kit contenant deux lecteurs identiques

LIFESCAN			NOVALAB
ONETOUCH Ultra Easy	ONETOUCH Vita	ONETOUCH Verio Pro	TRUE Result
Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie
Glucose oxydase	Glucose oxydase	Glucose déshydrogénase - FAD	Glucose déshydrogénase - PQQ
Manuelle	Automatique - Sans codage	Automatique - Sans codage	Pas de calibration
-Bandelettes réactives OneTouch Ultra -Individuelles en flacon	-Bandelettes réactives OneTouch Vita -Individuelles en flacon	-Bandelettes réactives OneTouch Verio -Individuelles en flacon	-Bandelettes TRUEresult -En flacon
5 sec	5 sec	5 sec	4 sec
1 l	1 l	0,4 l	0,5 l
Message d'erreur	Message d'erreur	Message d'erreur	Message d'alerte
-Paume -Avant bras	-Paume -Avant bras	-Paume -Avant bras	Oui
20-600 mg/dl	20-600 mg/dl	20-600 mg/dl	20-600 mg/dL
500 valeurs	500 valeurs	750 valeurs	99 valeurs
Non	Moyenne des glycémies à jeun, avant et après repas sur les 7, 14 et 30 derniers jours	Moyenne des glycémies sur les 7, 14, 30 et 90 derniers jours	Non
35 g	58 g piles incluses	85,05 g piles incluses	17 g
10,8 x 3,2 x 1,7	9,5 x 6,5 x 2,25	9,1 x 5,6 x 2,0	4,5x3,5x2,5 cm
6-44 °C	10-44 °C	6-44 °C	10-40 °C
< 3048 m	< 3048 m	< 3048 m	< 3100 m
Non	Non	Non	Non
Anticoagulant (sauf héparine)	Anticoagulant (sauf héparine)	Anticoagulant (sauf héparine)	Acide urique > 9mg/dL
Non	Non	Non	Galactose, maltose, xylose
Oui (sous-évaluation des glycémies)	Oui (sous-évaluation des glycémies)	Non	Non
30-55 %	30-55 %	20-60 %	20-60 %
Non	Non	Oui	Oui
Non	Non	Non	Non sous dialyse péritonéale
Oui	Oui	Oui	Non
Non	Non	Non	Non
Câble série/9 broches ou USB Logiciel OneTouch® Zoom Pro			Non
-Double lecture de la glycémie -Mise en route et arrêt automatiques à l'insertion et au retrait de la bandelette -Ecran large -Service client OneTouch® Services disponible 24h/24 et 7j/7 -Disponible en 3 couleurs	-Double lecture de la glycémie -Mise en route et arrêt automatiques à l'insertion et au retrait de la bandelette -Ecran large -Chiffres pleins -Messages explicites : étapes de la manipulation et messages d'erreur clairement écrits en français -Gros boutons de navigation avec clic sonore -Revêtement anti-dérapant -Fonction d'identification des glycémies réalisées à jeun, avant ou après un repas -Service client OneTouch® Services disponible 24h/24 et 7j/7	-Double lecture de la glycémie -Mise en route automatique à l'insertion de la bandelette -Possibilité de rétroéclairage de l'écran et d'éclairage de la fente d'insertion de la bandelette -Ecran large -Chiffres pleins -Messages explicites : étapes de la manipulation et messages d'erreur clairement écrits en français -Fonction d'identification des glycémies réalisées à jeun, avant ou après un repas, et au coucher -Fonction des tendances Hypo/Hyper : recherche continue des tendances à l'hypoglycémie et à l'hyperglycémie à jeun ou avant les repas. -Service client OneTouch® Services disponible 24h/24 et 7j/7	-Le plus petit sur le marché -Le lecteur se « clip » sur le flacon de bandelettes

Lecteur	ROCHE DIAGNOSTICS			SANOFI-AVENTIS	
	Accu-Chek Performa	Accu-Chek Performa Nano	Accu-Chek Performa Combo	BGStar	iBGStar
Technologie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie Dynamique	Electrochimie Dynamique
Enzyme	Glucose déshydrogénase (GDH-Mut-Q)	Glucose déshydrogénase (GDH-Mut-Q)	Glucose déshydrogénase (GDH-Mut-Q)	Glucose oxydase	Glucose oxydase
Calibration	Automatique par puce de calibration	Automatique par puce de calibration	Automatique par puce de calibration	Sans calibration	Sans calibration
Bandelette	-Bandelettes Accu-Chek Performa -Individuelles en flacon	-Bandelettes Accu-Chek Performa -Individuelles en flacon	-Bandelettes Accu-Chek Performa -Individuelles en flacon	Electrodes BGStar (Boîte de 50, Boîte de 100)	Electrodes BGStar (Boîte de 50, Boîte de 100)
Temps de lecture	5 sec	5 sec	5 sec	6 sec	6 sec
Volume - Sanguin	0,6 l	0,6 l	0,6 l	0,5 l	0,5 l
Prélèvement insuffisant	Ajout de sang possible dans les 5 sec	Ajout de sang possible dans les 5 sec	Ajout de sang possible dans les 5 sec	Message d'erreur	Message d'erreur
Sites alternatifs	-Bras -Avant bras -Cuisse -Mollet	-Bras -Avant bras -Cuisse -Mollet	Bras -Avant bras -Cuisse -Mollet	Oui	Oui
Plages de mesure	10-600 mg/dl	10-600 mg/dl	10-600 mg/dl	20-600 mg/dl	20-600 mg/dl
Mémoire	500 valeurs	500 valeurs	1000 valeurs	1865 valeurs	Mode nomade: 300
Moyenne des glycémies	7, 14 et 30 derniers jours	7, 14, 30 et 90 derniers jours	7, 14, 30,60 et 90 derniers jours	14, 30, 90 jours et à l'heure de repas	7, 14, 30, 90 jours, customisé et à l'heure de repas
Poids	60 g	40 g	100 g	48g	9 g
Taille (cm)	9,3x5,2x2,2	4,3x6,9x2	9,4x5,5x2,5	4,6x8,3x2	2,4x5,5x1
Température d'utilisation	8-44 °C	8-44 °C	8-44 °C	10-40°C	10-40 °C
Altitude	< 3094 m	< 3094 m	< 3094 m	< 3048 m	< 3048 m
Cétonémie	Non	Non	Non	Non alerte si > 240	Non
Interférences médicamenteuse et métabolique	Tg > 1,8g/l	Tg > 1,8g/l	Tg > 1,8g/l	Non	Non
Interférence avec sucres et glucosamines	Galactose (> 15 mg/dl)	Galactose (> 15 mg/dl)	Galactose (> 15 mg/dl)	Non	Non
Interférence avec l'oxygène	Non	Non	Non	Oui	Oui
Hématocrite	10-65 %	10-65 %	10-65 %	20-60 %	20-60 %
Sang Veineux	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Sang Néonatal	Oui	Oui	Oui	A partir de 4 semaines	A partir de 4 semaines
Utilisation en Dialyse	Oui	Oui	Oui	Non contre indiqué	Non contre indiqué
Sonneries d'alerte	Oui	Oui	Oui	Alertes d'hypo- / hyperglycémie et 7 alarmes programmables	Non
Transfert et logiciel d'analyse des données	Connexion Infra-Rouge Logiciel Accu-Chek 360° / Accu-Chek Smart Pix			Câble USB Logiciel BGStar Diabetes Manager	Connexion à iPhone ou iPod touch via connecteur dock Application iBGStar Diabetes Manager
REMARQUES		Rétroéclairage - Glycémie pré et post prandiale : indications et moyennes	- Communication instantanée vers la pompe à insuline Accu-Chek Spirit Combo - Pilotage à distance de toutes les fonctions de la pompe - Ecran couleur - Tableaux et graphiques d'analyse des données	Symbole souriant quand atteinte des objectifs glycémiques Ecart types par périodes de repas Fonction graph	Carnet glycémique complet « iBGStar » pour iPhone, gratuit sur AppStore : Remplissage automatique des glycémies, transmission facile des résultats par mail.

Annexe G1

Tableau récapitulant les différentes études faisant partie du programme T-EMERGE

- 141) SAUVANET JP. *Taspoglutide, un analogue synthétique du GLP-1 humain à administration hebdomadaire : résultats du programme clinique de phase 3 : T-emerge. In : Diabeto.net [en ligne]. Disponible sur : http://ada2010.diabeto.net/index.php?pageID=1a349b2ce5ee21b8bdfdf5198530e83d&page=&id_auteur=4443a1204cb210164c0347a3289f3779&from=sommaire_auteur (consultée le 18/08/10)*

ETUDE	Population insuffisamment contrôlée par	Comparateur (n=nombre de patients)
T-urgence 1	Régime et exercice	Placebo (n=373)
T-urgence 2	Metformine, glitazones ou les deux	Exénatide 2X/j (n=1189)
T-urgence 3	Metformine (MET) + pioglitazone	Placebo (n=326)
T-urgence 4	Metformine	Sitagliptine vs placebo
T-urgence 5	MET + sulfamide hypoglycémiant (SH)	Insuline glargine
T-urgence 6	SH ± MET	Pioglitazone (n=760)
T-urgence 7	MET, avec un IMC > 30 kg/m ²	Placebo (n=305)
T-urgence 8	Patients à haut risque cardiovasculaire	Placebo (n=2000)

T-urgence 1: étude randomisée à double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 373 diabétiques de type 2 non précédemment traités (taspoglutide aux doses de 10 et 20 mg, et placebo).

T-urgence 2: étude centrale ouverte contre exénatide, menée chez 1189 patients répartis à parts égales en trois groupes thérapeutiques (taspoglutide aux doses de 10 et 20 mg, et exénatide à la dose de 10 µg).

T-urgence 4: comparaison directe du taspoglutide avec la sitagliptine (Januvia®) en tant qu'adjuvant de la metformine chez 636 patients n'ayant pas atteint leur objectif thérapeutique avec la metformine (taspoglutide ¾ aux doses de 10 et 20 mg, sitagliptine et placebo).

T-urgence 5: comparaison directe du taspoglutide avec l'insuline glargine (Lantus®) en tant qu'adjuvant de la metformine chez 1049 patients n'ayant pas répondu à un traitement par la metformine et la sulfonylurée, répartis de manière aléatoire et à parts égales en trois groupes (taspoglutide aux doses de 10 mg et 20 mg, et insuline glargine une fois par jour)

T-urgence 7: étude de traitement combiné contrôlée contre placebo avec le taspoglutide administré en tant qu'adjuvant de la metformine chez 305 patients avec indice de masse corporelle (IMC) élevé, répartis à parts égales dans deux groupes (taspoglutide à la dose de 20 mg et placebo).

Annexe G1

Avis de l’HAS sur VICTOZA®

142) HAS. VICTOZA (liraglutide), analogue du GLP-1. Progrès thérapeutique mineur dans le traitement du diabète de type 2. In : *has-sante.fr* [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/synthese_davis_victoza_-_ct-7136.pdf (consultée le 10/12/10)

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VICTOZA (liraglutide), analogue du GLP-1

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement du diabète de type 2

L'essentiel

- ▶ VICTOZA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie, associé à metformine + sulfamide ou glitazone.
- ▶ La réduction du taux d'HbA1c observée avec ce médicament est comparable à celle obtenue avec les anti-diabétiques recommandés. Cependant, sa tolérance à long terme est inconnue, en particulier concernant les risques de pancréatite et d'atteinte thyroïdienne.
- ▶ Son administration s'effectue par voie sous-cutanée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques (MHD). Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides), glitazones. Les recommandations Afssaps/HAS de novembre 2006 n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM : novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM : mars 2007) et la vildagliptine, autre inhibiteur de la DPP4 (AMM : septembre 2007). Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie (<i>voir note page suivante</i>)	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie : - metformine + insulinosécréteur + glitazone - ou insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales.

Note – Une des bithérapies suivantes peut être proposée : metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglucosidases, insulinosécréteur + glitazone (en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteur des alphaglucosidases.

Le choix de l'association doit prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- ▶ **En bithérapie**, en association à la metformine ou un sulfamide, VICTOZA est une alternative aux autres bithérapies recommandées.
- ▶ **En trithérapie**, VICTOZA est une alternative aux autres trithérapies : metformine + sulfamide + glitazone, metformine + sulfamide + exénatide, les associations d'insuline avec d'autres antidiabétiques oraux sauf les glitazones. Aucune trithérapie ne peut être recommandée préférentiellement.
- ▶ Cette spécialité n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou ayant une insuffisance hépatique.

Données cliniques

- **En bithérapie**, après 26 semaines de traitement, la différence de diminution du taux d'HbA1c a été de :
 - 1,3 % ($p < 0,0001$) pour glimépiride + liraglutide comparé au glimépiride + placebo ;
 - 0,7 % ($p < 0,0001$) pour glimépiride + liraglutide comparé au glimépiride + rosiglitazone ;
 - 1,1 % ($p < 0,0001$) pour metformine + liraglutide comparé à metformine + placebo.
 La supériorité de metformine + liraglutide *versus* metformine + glimépiride n'a pas été établie.
- **En trithérapie**, après 26 semaines de traitement, la différence de diminution du taux d'HbA1c a été de :
 - 0,94 % ($p < 0,0001$) pour metformine + rosiglitazone + liraglutide comparé à metformine + rosiglitazone + placebo ;
 - 1,09 % ($p < 0,0001$) pour metformine + glimépiride + liraglutide comparé à metformine + glimépiride + placebo ;
 - 0,24 % ($p < 0,0001$) pour metformine + glimépiride + liraglutide comparé à metformine + glimépiride + insuline.
- Une étude a montré la non-infériorité du liraglutide 1,8 mg en association à la metformine et/ou à un sulfamide par rapport à l'exénatide 20 µg en termes de réduction d'HbA1c, chez 464 patients diabétiques de type 2. Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine ± sulfamide + liraglutide que chez ceux sous metformine ± sulfamide + exénatide (différence entre liraglutide et exénatide : 0,33 %, IC 95 % [-0,47 ; -0,18] ; $p < 0,0001$), mais la différence entre ces deux analogues du GPL-1 est faible.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés sous liraglutide ont été des infections et des troubles gastro-intestinaux. Le profil de tolérance est favorable, notamment en termes de risque d'hypoglycémie et de perte de poids.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VICTOZA est important.
- VICTOZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure** (ASMR IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».



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.

RESUME :

L'univers du diabète est en constante évolution. Cette thèse essaye de regrouper les principales avancées entre 2008 et 2010 tout en les articulant en suivant une certaine logique. Cela débute par des données épidémiologiques, se poursuit par les traitements et se conclut par les complications qui lui sont associées. Il a été abordé des thèmes d'actualités tels que les nouvelles recommandations de dépistage du diabète gestationnel, l'éducation thérapeutique du patient diabétique, SOPHIA, DIABEO, les édulcorants de synthèse et la stevia mais aussi des découvertes pointues telles que la molécule MBX-2982, le resvératrol, les glimines, la classe des inhibiteurs du co-transporteur glucose-sodium 2 (SGLT2) ou bien la découverte du mode d'action de la metformine.

NEWS FROM THE WORLD OF DIABETES BETWEEN 2008 AND 2010

Diabetes research is in constant evolution. This thesis attempts to express in a logical manner the main achievements that occurred between 2008 and 2010. It starts with some epidemiologic data. Then, it deals with the methods of treatment and lasts with the associated complications. Subjects from the news such as new recommendations for the screening of gestational diabetes, therapeutic education of the patient, SOPIA, DIABEO, synthetic sweeteners and stevia, and also advanced discoveries such as MBX-2982, resveratrol, glimins, the inhibitors of sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) or the discovery of the mode of action of metaformin were also addressed.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES :

Diabète ; avancées ; 2008 ; 2010 ; gestationnel ; éducation thérapeutique ; Sophia ; Diabeo ; stevia ; glimines ; inhibiteur du co-transporteur glucose-sodium

KEY WORDS:

Diabetes ; advanced ; 2008 ; 2010 ; gestational ; therapeutic education ; Sophia ; Diabeo ; stevia ; glimines ; inhibitor of sodium-dependent glucose co transporter
