LCP Numéro 2, Juin 2017

LES CAHIERS DU PRATICIEN

revue algérienne de médecine pratique

DIABÉTOLOGIE(I)



Le diabète dans l'histoire

Données épidémiologiques, facteurs de risque du diabète de type 2

Critères diagnostic et classification du diabète sucré

La néphropathie diabétique

Le pied diabétique

Manifestations oculaires du diabète

Diabète et grossesse

Diabète et Ramadan

Diabète et cancer

Traitement oral du diabète type 2

Insulinothérapie

Dépistage, surveillance et prévention du diabète de type2

L'éducation thérapeutique

Culture

Hommages

Annuaire

Agenda



Séance d'éducation de groupe au service de Médecine Interne de Bir-rara

SANOFI

PROGRAMMES D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE CENTRÉS SUR LES BESOINS DU PATIENT DIABÉTIQUE

Diab Educ

Junior Diab Educ



L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE STRUCTURÉE A DES IMPACTS POSITIFS SUR LES PATIENTS DT2. RÉSULTATS BASÉS SUR LA VAGUE 2 DE L'ÉTUDE IDMPS :

- ↓ HbA_{1c}
- ↓ IMC
- ↓ Pression artérielle
- ↓ Taux de complications chroniques
- ↓ Total Cholestérol
- ↑ Autonomie du patient
- ↓ Tour de taille
- ↑ Adhérence au traitement

DZ.PDP.16.11.23

ÉDITORIAL

Le diabète, c'est sérieux

Le dernier trimestre de l'année 2016 a vu défrayer une malheureuse affaire médicale dite "Rahmet Rebbi "(RHB). Un charlatan qui s'auréolait du titre de médecin , alors qu'il ne l'est pas, a affirmé avoir découvert un produit médical contre le diabète dans son " laboratoire ".

Si cela fût vrai, les 400 millions de diabétiques (*voir article 1, données épidémiologiques , facteurs de risque*,page 6) de par le monde auraient débarqué dans le douar de notre pseudo-inventeur .

Tous les praticiens, les scientifiques, les chercheurs ainsi que les responsables de l'OMS(organisation mondiale de la santé) lui auraient immédiatement décerné le prix Nobel (*voir article 1 : le diabète dans l'histoire, page 8*) et l'auraient glorifié sur le panthéon des grands bienfaiteurs de l'humanité tels que Ibn Sina, Pasteur,Fleming ...

Mais notre charlatan n'est qu'un charlatan , une espèce répandue sur toute la terre. Notre charlatan a réussi l'exploit de vendre son produit en pharmacie sous une appellation commerciale à connotation religieuse profondément populaire, au prix avoisinant les 2000 dinars la boite.

"CHARLATAN désignait autrefois une personne qui vend des remèdes sur les places publiques.

Le charlatan aujourd'hui , désigne toute personne qui exerce illégalement la médecine ou un imposteur qui cherche à gagner de l'argent en profitant de la naiveté des gens ".

Définition Larousse

Le ridicule, la honte ne tuent plus au pays des médecins chahid: les docteurs Benzerdjeb, Issad Hassani, Damerdji... ont sacrifié leurs vies pour que vive une Algérie indépendante, libre, intelligente et où le savoir, la connaissance pour tous , seraient des valeurs dominantes.

La moralité de cette affaire est que la raison, la rationalité ont laissé place à des détenteurs de verité, de connaissance, qui ne sont en fait que des charlatans.

Charlatanisme et science n'ont jamais fait ménage.

La science, la santé, la recherche , c'est du sérieux. Le diabète , c'est sérieux.

Il ya urgence à redevenir sérieux ■

Le diabète fait partie du groupe des MCNT (maladies chroniques non transmissibles) qui sont le défi médical majeur posé aux pouvoirs publics et aux praticiens dans cette première moitié du 21 ème siècle, comme le fut avec succès, la lutte contre les maladies infectieuses aux lendemains de l'indépendance

LCP
ISSN 7481 - 2507
Numéro 2
Juin 2017

Adresse : SDB,
cité 602 logements
Tour N° 02, les dunes,
Chéraga (W.Alger)
Tél : (213) 21 38 13 00
Fax : (213) 21 38 13 10
Email: sarlsdb@yahoo.fr

Ont collaboré à ce numéro :

S.Aouiche Z.Arbouche M.Belhadj
Ben abdelouahab M.Boudiba K.Bouzid
R.Guermaz A.Hatri F.Kessal Ladjeroud
L.Lamoudi R.Malek Z.Merad B-Merad Boudia
Mimouni N.Nebti Ouaddahi M.Semzouni
A.S.Tabi S.Taharboucht S.Zekri

Les articles sont sous la responsabilité exclusive des auteurs.

Toute reproduction est interdite sauf accord

LCP est une publication éditée par SARL SDB communication,(RC N°: 07/B/0975733)

Directeur de la publication:
Docteur I.Bouchenak 0550 59 37 58
sarlsdb@yahoo.fr
Directeur de la rédaction:
Docteur B.Merad- Boudia 0661 56 34 77
meradboudiabachir@gmail.com
Secrétariat : 021 38 13 00
Abonnement-publicité : 0540 02 55 13
Infographie : Yasmina Nouha Dissaoui
Impression : Plate Pro Colorée

CANCEROLOGIE III - HEMATOLOGIE II

Sommaire provisoire

Cancèrologie: tumeurs neuroendocrines, cancers de la tête et du cou ,cancer du foie, cancer des voies biliaires, métastases, cancer et nutrition ,cancer et diabète, cancer et douleur, cancer et soins palliatifs, cancer et psychologie...
Hématologie : transfusion sanguine , thalassémie, hémoglobinurie paroxystique...

DIABETOLOGIE II - ENDOCRINOLOGIE I

Sommaire provisoire

Diabétologie: Innovations thérapeutiques en diabétologie , diabète et peau, neuropathie diabétique, diabète et vaisseaux, coeur et diabète, diabète et dyslipidémies, diabètes secondaires, traitement du pied diabétique, diabète et chirurgie, diabète et voyage, diabète et nutrition, diabète et psychologie...
Endocrinologie: retard de croissance, infertilité,ostéoporose ,ménopause ...

Collection Santé et Medecine

Le but des ouvrages de la collection "Santé et Medecine" (Arabe, Fançais) est de ***rendre accessible au public le plus large possible les thèmes de santé*** de façon simple compréhensible, détaillée en proposant des réponses pratiques (causes, diagnostic, prévention, traitement, modalités de prise en charge...) aux questions que se posent les patients et leur entourage. Le lecteur trouvera dans chaque ouvrage un lexique afin de se familiariser au langage médical ainsi q'un annuaire (adresses d'associations d'aide aux patients) et des informations utiles. L'objectif des ouvrages de la collection "Santé et Medecine" est avant tout d'être un ***outil d'aide à l'information, à la compréhension, pour mieux agir***, mais ne se substitue pas à l'avis médical autorisé.

En préparation: Peau et soleil, Adénome de la prostate, Cancer du sein, Cataracte-Glaucome

1er congrés international de FMC, Alger octobre 2018

- 1ére séance: la FMC en débat (FMC dans le monde, experience française FMC experience marocaine FMC, experience Tunisienne FMC, experience Algerienne FMC)
- 2éme séance: FMC et Diabète
- 3éme seance: FMC et HTA
- 4éme séance: FMC et Cancer

Editorial

Le diabète, c'est sérieux
B. Merad-Boudia (LCP) 3

1 **Le diabète dans l'histoire**
L.Lamoudi 6

2 **Données épidémiologiques, facteurs de risque du diabète de type 2**
R.Malek 8

3 **Critères diagnostic et classification du diabète sucré**
N.Nebti, M.Semrouni 12

4 **La néphropathie diabétique**
R.Guermaz,A.Hatri,F.Kessal,M.Brouri 16

5 **Le pied diabétique**
Aouiche, M.Boudiba 21

6 **Manifestations oculaires du diabète**
Z.Merad 29

7 **Diabète et grossesse**
Mimouni, H.Benabdelouhab 37

8 **Diabète et Ramadhan**
N.Ouadahi 41

9 **Diabète et cancer**
Ladjeroud, S.Sami, N.Mehanni, K.Bouzid 46

10 **Traitement oral du diabète type 2**
A.S.Tabi, Z.Arbouche 49

11 **Insulinothérapie**
M.Belhadj 55

12 **Dépistage, surveillance et prévention du diabète de type2**
R.Malek 62

13 **L'éducation thérapeutique dans le parcours de soin du patient diabétique en Algérie**
S.Zekri, A.Hatri,R.Guermaz, S.Taharbouchet,M.Brouri 65

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE
Sanofi en Algérie 70-

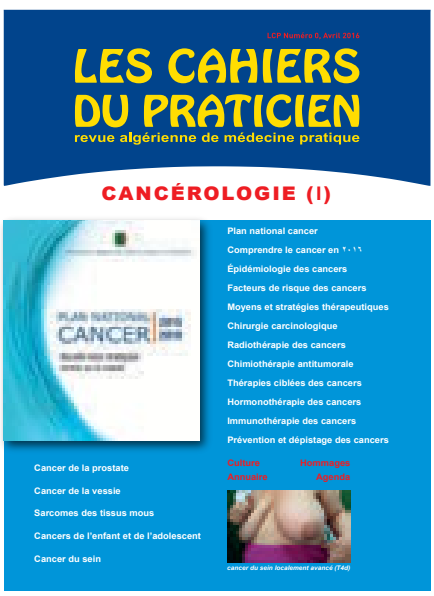
CULTURE 72
-Mémoire anachronique, de Alice Cherki
- Excuses d'outre - tombe, de K.Merad-Boudia
- Itinéraires de A. Bérerhi

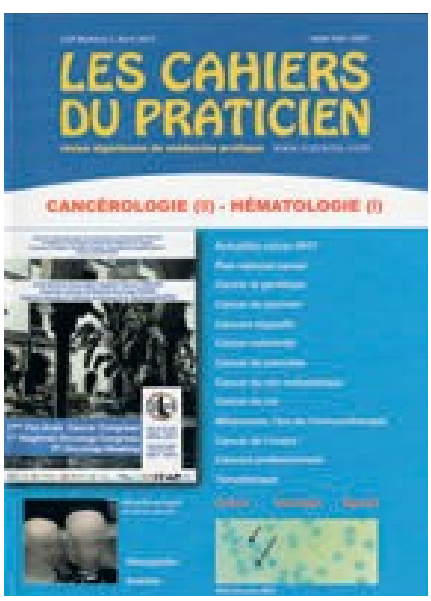
HOMMAGE 73
-Hammi Merad (1922 - 1999)
-Chawki Ahmed Kaddache (1954 - 2017)

ANNUAIRE - AGENDA 74

Table des annonceurs

SANOFI 02
LANTUS(SANOFI) 33
DIAMICRON (SERVIER) 53





Le diabète dans l'histoire

Lynda Lamoudi
Centre de recherche et de développement-SAIDAL *

AVANT LA DECOUVERTE DE L'INSULINE

Le diabète occupe une place singulière dans l'histoire de la médecine. Le texte le plus ancien qui y fait mention est le papyrus d'Eber, écrit en l'an 1500 av. J-C. A cause de ses symptômes typiques (urine abondante et sucrée, soif et faim excessives), il a pu être observé et décrit par les plus grands médecins dont aristote, Galien, Avicenne et paracelse.

Le terme de diabète proprement dit est attribué à Demetrios d'apnée (275 environ avant J.-C.) et dérive de«diabainen» c'est à dire «qui passe à travers »,désignant ainsi la fuite des urines qui ne sont pas retenues.

Le terme latin «diabète» est attribué à Arétée deCappadoce (premier siècle après J.-C.) qui a aussi fait une description de la maladie.

En 1674, c'est à Thomas WILLIS, médecin anglais, que revient le mérite d'avoir signalé pour la première fois, dans la description du diabète : la présence de sucre dans les urines des diabétiques.

Dans son ouvrage « Pharmaceutic rationamlis » édité à Oxford cette même année, l'auteur cite une phrase « elle (l'urine de diabétique) était étonnamment douce, comme si elle contenait du miel ou du sucre ».

En 1776, l'anglais Matthew DOBSON prouve que cette saveur sucrée, signalée par WILLIS, est le fait du sucre. Il isole le sucre des urines ; la réaction des sels de cuivre (liqueur de Fehling) permet de mesurer la glycosurie.

D'où le terme :« diabète mellitus » (mellitus=quia gout de miel)

En1797, les premières théories métaboliques visant à expliquer le diabète voient le jour. L'anglais John ROLLO publie son ouvrage, dans lequel il évoque l'hyperglycémie du diabète sucré. Selon cet auteur « le sucre en excès dans les urines provient d'une transformation anormale des glucides alimentaires par l'estomac ».

En 1798, MARSHALL note l'odeur de pommes pourries de l'haleine des diabétiques avec acétone.

En 1815, le chimiste français CHEVREUL identifie le sucre dans les urines des diabétiques comme étant du glucose.

En se basant sur cette théorie, Apollinaire BOUCHARDAT (1830-1879) développe la diététique du diabétique : il proposa de réduire les apports énergétiques, surtout les glucides alimentaires.

En 1847, François MAGENDIE montre que le sang contient normalement du sucre après la digestion, en quantité directement proportionnelle aux matières féculentes ingérées.

En 1848, Hermann Von FELHING met un test quantitatif pour le dosage du sucre (glucose) dans l'urine.

En 1855, Wihelm Petters décèle l'odeur caractéristique de l'acétone dans l'urine et dans le sang des diabétiques.

En 1855, Carl GERHARDT invente la réaction au perchlorure de fer permettant de déceler les corps cétoniques dans l'urine.

En 1869, Paul LANGERHANS découvre les îlots du pancréas.

En 1874, Adolf KUSSMAUL décrit la dyspnée du coma diabétique.

En 1875, Apollinaire BOUCHARDAT publie son célèbre ouvrage :« De la glycosurie ou diabète sucré ; son traitement hygiénique ».

En 1877 , le Français Etienne LANCEREAUX divise le diabète sucré en deux formes essentielles : le « diabéte maigre » et le« diabète gras ».

En 1883, DECJHAMBRE publie un Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales où la définition donnée à l'article « diabète » est « le diabète est un terme générique qui comprend plusieurs espèces distinctes, dont les grands caractères communs, sont d'une façon générale : une augmentation de la soif et de la fain, une exagération parfois excessive de la sécrétion rénale, une modification variable dans la composition de l'urine, et finalement une cachexie consomptive qui termine la scène après un temps extrêmement variable, si toutefois le patient n'a pas déjà succombé a l'une des nombreuses et terribles complications, si fréquentes dans le cours de cette maladie ».

En 1886, le rôle du pancréas fut découvert grâce aux travaux d'Oscar MINKOWSKY et Joseph VON MEHRING à l'université de Strasbourg.

L'ablation du pancréas (ou pancréatectomie) chez le chien est suivie d'un diabète, ce diabète étant corrigé par la greffe de pancréas.

LA DECOUVERTE DE L'INSULINE

En 1921, Charles GARDIN administre, par voie veineuse à des personnes diabétiques,un extrait pancréatique de porc qui diminue leur glycémie.
En 1921, une équipe de chercheurs canadiens Sir Frederick GRANT BANTNG, Charles Herbert BEST, Mac LEOD et COLLIB obtient, à partir des ilots du pancréas animal, une substance appelée insuline (du latin insula = île). Cette découverte sera couronnée par le prix Nobel de Médecine en 1923.
En 1922, le 11 janvier, les premières injections d'extraits pancréatiques sauvent Leonard Thompson, garçon de 14 ans atteint d'un diabète au stade de coma au « Toronto General Hospital ».

DEPUIS LA DECOUVERTE DE L'INSULINE

En 1935, HAGEDORN réalise une insuline neutre par adjonction de Protamine.
En 1936, SCOTT et FISHER créent la première insuline lente en combinant l'insuline Protamine NPH (Neutre Protamine Hagedorn), d'action « intermédiaire ».
En 1951, premier dosage de l'insuline plasmatique par LAWRENCE et BORNSTEIN.
En 1953, Frederick SANGER dévoile la structure moléculaire de l'insuline.
En 1955, Frédéric SANGER décrit la structure chimique de l'insuline humaine et reçoit le prix Nobel en 1977.
En 1965, synthèse chimique de l'insuline aux USA, Allemagne et Chine.
En 1970, l'insuline est purifiée.
En 1978 et 1981 productions industrielles d'insuline « humaine » par biosynthèse.
En 1980, définition du diabète par l'OMS : « état d'hyperglycémie chronique relevant de facteurs génétiques et exogènes agissant souvent conjointement ».
En 1990, des «analogues d'insuline » sont produites par biosynthèse : analogues rapides et analogues à action prolongée.

Aujourd'hui, les études portent sur de nouvelles voies d'administration de l'insuline (inhalée, orale…) , le pancréas artificiel ainsi que sur les greffes de pancréas et d'ilots de Langerhans. ■

BIBLIOGRAPHIE

1.G .Krzentowski « les nouvelles insulines » ,Rev Med Brux 2005 ;26 : S241-5
2.Dossier Diabète. Revue Médicale trimestrielle « Le fascicule de la santé » N°5, 1er trimestre 2006
3. « Histoire du diabète et tendance de la recherche » htpp://www.doctissimo.fr
4. « Histoire de l'insuline » . www.integrascol.fr

* Avec l'aimable autorisation du directeur de la publication de Saidal Santé

.



Frederick Banting



Charles Best



John Macleod

Données épidémiologiques, facteurs de risque du diabète de type 2

R. Malek (rmalekdz@gmail.com)

Faculté de médecine de Sétif, Université Ferhat Abbes, Sétif 1

RÉSUMÉ

Le diabète sucré reste un véritable problème de santé avec un important impact socioéconomique. Les données nationales de la prévalence situeraient les chiffres entre 10 et 12 % en attendant les résultats de la seconde enquête StepWise OMS. Les chiffres de la fédération internationale dans son dernier Atlas de 2015 révèle une prévalence nationale et standardisée à la population mondialerespectivement de 6,8% (4,7-9,5) et 7,5 % (5,1-10,3

Parmi les caractéristiques du diabète sucré en Algérie c'est son augmentation avec l'âge, son apparition précoce dès l'âge de 35 ans et le retard diagnostique avec la présence de .complications dégénératives au moment du diagnostic

Le nombre de diabétiques est sans aucun doute à la hausse, compte tenu des changements de mode de vie de notre société avec l'installation croissante de la surcharge .pondérale et l'obésité

En espérant l'application du plan multisectoriel de lutte contre les maladies chroniques non transmissibles, la vigilance est de règle avec la sensibilisation de la population soit à titre individuelle ou globale avec l'aide des autorités sanitaires et médias

Mots clés : diabète de type 2, prévalence, prévention

INTRODUCTION

Le diabète sucré reste un problème de santé publique majeur et l'Algérie partage avec le reste du monde cette recrudescence galopante et inquiétante.

Le diabète avec ses complications représentent un véritable enjeu de santé publique avec des retombées socioéconomiques et un coût très important [1].

Les facteurs de risque du développement du diabète de type 2 sont retrouvés d'une manière uniforme à travers le. monde avec des différences relatées dans les projections futures, compte tenu des approches de prévention non encore optimalisées au niveau des pays en voie de développement. Il y a aussi l'émergence des maladies chroniques non transmissibles en Algérie avec une transition démographique et épidémiologique assez particulières

QUELS SONT LES CHIFFRES ACTUELS ?

L'Algérie n'est pas épargnée par l'épidémie mondiale du diabète. Parmi les difficultés pour la réalisation d'études épidémiologiques, le diabète est une maladie à évolution .insidieuse et asymptomatique

Aussi il est très laborieux de comparer les études entre elles, vu les différences méthodologiques (échantillon, méthodes diagnostiques utilisées, population ciblée, période d'étude, région) **(Tableau I)**

Néanmoins, sur le plan national plusieurs études ont été effectuées depuis 1990 à ce jour [2]. Sur la base de données d'articles publiés, de rapport du ministère , de thèses de DESM ou d'abstracts, les chiffres de prévalence varient dans une fourchette entre 8.8 et 12% [2]. Ce qui serait tout à fait conforme à la logique et aux projections mondiales, si on considère que notre pays subirait les mêmes contraintes de changement du style de vie et qu'en plus de l'augmentation de l'espérance de vie, on assiste à une augmentation nette de l'obésité, facteurs déterminants dans la survenue du diabète de type 2

La fédération internationale du diabète publie régulièrement les données et estimations de la prévalence mondiale du diabète, avec entre autre celles de l'Algérie (ATLAS, 2006, 2009, 2011, 2013 ,2015) 3, 4, 5, 6, 7**(Tableau II)**. Les données de 2006 et 2009 sont très proches des chiffres nationaux, cependant ceux de 2011 montrent au contraire une régression de la prévalence du diabète de type 2.

Tableau I : prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose (enquêtes, thèses de DESM et publications nationales) 1992-2005. D'après (2)

Auteur	Source	Type d'étude	Population Lieu	Échantillon	Moyen diagnostic	Prévalence (٪)	
						DT2*	ITG**
Bezzaoucha A et *al.*1992	Diabetes Metab, 1992, 18, 229-235.	Enquête par sondage	1302 Ménages Alger	9384 sujets	Interview (diabète connu)	2,1	
Houti L et al (DESM 1994)	Diabetes International, Vol 11, N°1, Mach 2001, 4-8		30-64 ans Oran	641	HPGO GPJ ≥ 126 mg/dl	6,3 6,6	
Kemali Z, 1994	RevAlg Santé Mil. Tome XXIV N°4, 1995, 7-14		> 25 ans Alger	985	GPJ ≥ 130 mg/dl	8,7%	
Malek R et *al.* 1998	Diabetes Metab (Paris) 2001,27.164-171.	Échantillon population	30-64 ans Sétif	1457	HPGO GPJ ≥ 126 mg/dl	8,2 8,8	7,1 6,9
Belhadj M et *al.* 2003	Abstract 1370). Diabetes Metab 2003;29 (Suppl 4):4S24.		30-64 ans Adrar (Sud)	1000	GPJ ≥ 126 mg/dl	1,3	
Approche Step Wise OMS Algérie 2003	Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans 2 zones pilotes	Sondage à 2 degrés	25-64 ans Sétif, Mostaganem	4050	GPJ ≥ 126 mg/dl	8,9	
Zaoui S et *al*, 2006	Cahiers d'études et de recherche francophones/Santé. Vol 17, N°1, 15-21 Janvier-mars 2007.	Échantillon population	> 20 ans Tlemcen	7656	GPJ ≥ 126 mg/dl	10,5	
INSP, enquête nationale de santé 2005	Institut National de Santé Publique, Projet TAHINA,	Échantillon représentatif 26 districts	35-70 ans National	4818	GPJ ≥ 126 mg/dl	12,2	

DT2* : Diabète de type 2
IGT** :Intolérance au glucose

Tableau II. Estimations globales Algérie : Données Diabetes Atlas IDF (3è, 4è,5è, 6è et 7ème éditions (2006- 2015). [3-7]

	Population (20-79 ans)	Prévalence nationale (٪)	Prévalence standardisée à la population mondiale (٪)	Nombre de diabétiques	Source (référence)
ATLAS 2006	20 345 000	7,3	9,7	1 475 000	[3]
ATLAS 2009	22 061 000	7,4	8,5	1 632 000	[4]
ATLAS 2011	22 619 000	6,3	7,04	1 435 000	[5,6]
ATLAS 2013	24 722 770	6,6	7,47	1 639 546	[10]
ATLAS 2015		6.8 [4.7 - 9.5]	7.5 [5.1 - 10.3]	1 679 500 2,359.5] Diabétiques méconnus : (41,3%)	8

Avant de se pencher sur les éventuelles hypothèses il est bon de rappeler quelle méthodologie a été utilisée par l'IDF. Concernant la 5ème édition de l'ATLAS 2011[8],les données utilisées proviennent de diverses sources, y compris les revues de littérature, des enquêtes nationalesrégionales de la santé, de communications personnelles émanant de chercheurs dans le réseau de l'IDF et les rapports officiels des organisations multinationales, telles que les nations Unies. 565 données ont été examinées pour les estimations du diabète et de l'intolérance au glucose chez les adultes, dont 170 sources de 110 pays ont été incluses. Après le processus de sélection, les informations recueillies à partir des sources de données sont transformées en un format standard à l'aide de logiciel statistique et de critères explicites pour combler les lacunes (sexe, âge, etc). Les prévisions pour le diabète chez les adultes et le nombre de cas non diagnostiqués attendus tiennent compte de la proportion de personnes qui vivent dans les zones urbaines. Les estimations de l'incidence et de prévalence (%) sont les plus utilisées pour déterminer le nombre de personnes atteintes de diabète à l'aide des dernières données de population disponibles (ONU) pour chaque pays et territoire. La même méthode est utilisée pour générer des prévisions pour 2011 et 2030. Les projections tiennent compte des changements dans la structure de la population et l'urbanisation, mais sans les changements dans la prévalence des facteurs de risque de diabète. Les taux de prévalence nationale sont standardisés selon la population mondiale à partir des estimations des données ONU(1998), afin qu'ils soient compatibles avec les publications les plus récentes. Pour les estimations comparatives de 2011 sont réalisées en utilisant la plus récente estimation de population selon la révision de 2010 (ONU). Ces estimations de la population sont aussi utilisées pour modéliser les estimations nationales, y compris le nombre de personnes atteintes de diabète en 2011[8].En se basant sur cette méthodologie et parmi les études algériennes prises en compte, 2 ont fait l'objet d'une extrapolation[9, 10]. Pour rappel, en 1998, en utilisant l'HPGO (critères OMS 1985) comme méthode diagnostique sur un échantillon de 1457 sujets âgés entre 30 à 64 ans, dans l'Est (Sétif), la prévalence du diabète de type 2 est de 8,2% (IC: 95% : 6,8% à 9,6%). La prévalence standardisée selon l'âge est de 9,08% pour le diabète. L'application des nouveaux critères diagnostiques du diabète (glycémie plasmatique à jeun ≥126 mg/dl) donne des taux de 8,8 (IC: 95% : on peut néanmoins situer une prévalence variant de 7,3% à 10,2%) pour le diabète de type 2. Il n'y a pas de différence entre les milieux urbain (7,3%) et rural (9,7%). Le taux de prévalence standardisé selon l'âge (OMS) est de 9,08% [9].

En 2003, l'enquête selon l'approche Stepwise dirigée par la direction de la prévention du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, en collaboration avec le bureau de liaison de l'OMS en Algérie, dans deux zones pilotes à l'Est (Sétif) et à l'Ouest (Mostaganem), en utilisant les nouveaux critères diagnostiques (glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l), sur un échantillon total de 4050 sujets tirés par un sondage stratifié à deux degrés, a retrouvé une prévalence globale du diabète chez les 25-64 ans de 8,9% dont 2,9% de diabétiques connus et 6,02% non connus. Par ailleurs, la prévalence urbaine est de 10,8% et rurale de 7,8% [10].Pour rappel, en 1998, en utilisant l'HPGO (critères OMS 1985) comme méthode diagnostique sur un échantillon de 1457 sujets âgés entre 30 à 64 ans, dans l'Est (Sétif), la prévalence du diabète de type 2 est de 8,2% (IC: 95% : 6,8% à 9,6%). La prévalence standardisée selon l'âge est de 9,08% pour le diabète.

L'application des nouveaux critères diagnostiques du diabète (glycémie plasmatique à jeun ≥126 mg/dl) donne des taux de 8,8 (IC: 95% : on peut néanmoins situer une prévalence variant de 7,3% à 10,2%) pour le diabète de type 2. Il n'y a pas de différence entre les milieux urbain (7,3%) et rural (9,7%). Le taux de prévalence standardisé selon l'âge (OMS) est de 9,08% [9].

En 2003, l'enquête selon l'approche Stepwise dirigée par la direction de la prévention du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, en collaboration avec le bureau de liaison de l'OMS en Algérie, dans deux zones pilotes à l'Est (Sétif) et à l'Ouest (Mostaganem), en utilisant les nouveaux critères diagnostiques (glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l), sur un échantillon total de 4050 sujets tirés par un sondage stratifié à deux degrés, a retrouvé une prévalence globale du diabète chez les 25-64 ans de 8,9% dont 2,9% de diabétiques connus et 6,02% non connus. Par ailleurs, la prévalence urbaine est de 10,8% et rurale de 7,8% [10].

La sixième édition de l'atlas de l'IDF relate les mêmes chiffres avec une prévalence nationale de 6,6% et prévalence standardisée de 7,47% [6].

On s'attendait à avoir une nette progression de la prévalence du diabète entre 2000 et 2011, mais ce n'est pas le cas vue qu'on passe respectivement d'une prévalence nationale de 7.3 en 2006 à 6.3% en 2011 selon les publications de l'IDF [3,5].

QUELLES SERAIENT LES RAISONS QUI VONT A L'ENCONTRE DE CES CHIFFRES?

Les tranches d'âge concernées par la prévalence et utilisées dans l'IDF sont 20-79 ans, alors que dans la plupart des études .nationales c'est au delà de 30 ans et moins de 70 ans

Si on prend les 2 études algériennes (9,10), il y a une logique dans la progression de la prévalence d'autant plus que la population ciblée était concernait dans les 2 étudesNous assistons à une progression de la surcharge et l'obésité, rapportées dans au moins 2 travaux de thèse de DESM [11, 12], alors qu'il est bien précisé que les prévisions de l'IDF n'ont pas tenu compte des facteurs de risque du diabète

Durant cette période Il n'y avait pas de programme de prévention primaire du diabète pouvant expliquer la réduction de la .prévalence du diabète en Algérie

En Algérie la différenciation entre les milieux ruraux et urbains reste très aléatoire et souvent d'ordre administratif

Le nombre de diabétiques méconnus (non diagnostiqués) serait autour de 883 000 par rapport à un nombre de diabétiques de 1095000, ce qui représenterait un taux de 80%. C'est une situation presque impossible compte tenu qu'on était autour de 50% en 1998 [9]et qu'à partir de toutes les actions de dépistage et de formation médicale continue locale, locorégionale et nationale entreprises et à grande échelle, ce chiffre de diabète méconnu est sans aucun doute à la baisse[13, 14]. Par ailleurs les chiffres de diabètes méconnus dans la dernière édition de l'Atlas 2015 serait de 42% chiffre plus logique 7

Tout ceci nous amène à considérer que les estimations de l'IDF quant à la prévalence en Algérie sont relativement sous-estimées et des études plus récentes sur le plan national sont plus que nécessaires

Nous verrons plus clair après les résultats de la nouvelle enquête Step OMS. En effet, le ministère de la Santé, de la population et de la réforme hospitalière a lancé le 24 novembre 2016 la première enquête nationale sur la prévalence

des maladies chroniques au sein de la société algérienne. Celle ci est réalisée en coordination avec l'Office national des statistiques (ONS) et le bureau de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), tend à mesurer le taux de prévalence des maladies chroniques au sein de la société dans le but de mettre au point des programmes de prévention de ces maladies. Selon les mêmes sources, l'opération ciblera la catégorie d'âge de 18 à 69 ans et concernera plus de 7 000 familles représentant l'ensemble des wilayas du paysNous espérons également que des sources essentielles telles que les données de la sécurité sociale, d'ailleurs incontournables, soient mises à la disposition des scientifiques comme dans beaucoup de pays, pour connaître le nombre de patients diabétiques, d'autant plus que la couverture sociale en Algérie est conséquente

QUELLES SONT LES PARTICULARITES EPIDEMIOLOGIQUES

On assiste en Algérie à une véritable épidémie du diabète de type 2, avec une transition épidémiologique et démographique rapides. L'âge de survenue du diabète de type 2 en Algérie est plus précoce. Le nombre de diabétiques méconnus: 50% mais en nette régression selon les dernières données[7,11].
il existe un retard diagnostique avec présence de complications au moment du diagnostic du diabète de type 2 [13].

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE DE DIABETE DE TYPE 2 ?

Dans le dépistage de masse du diabète de type 2 réalisé en 2006, les principaux paramètres analysés sont l'âge , le sexe, l'IMC, les antécédents familiaux de diabète , les ATCD d'hyperglycémie, l'hyperlipémie, l'HTA, les antécédents de gros bébé et le tabagisme. Tous ces facteurs sont significatifs dans l'analyse uni variée, à l'exclusion du sexe et du tabagisme. Dans un modèle multi varié, à type de régression logistique, toutes les variables introduites ressortent dans le modèle multi varié, à l'exclusion de .[l'hyperlipidémie[13
L'obésité, facteur de risque déterminant du diabète de type 2 n'est pas négligeable en Algérie. Les différents travaux ont retrouvés les prévalences suivantes : 15,3 (Alger)[15]21,2% (enquête TAHINA)[16], 19,1% à Tlemcen[17], 17,9 % à Sétif [12] et 24,7% à Constantine)[11], avec dans tous les cas une prédominance .féminine
Dans la wilaya de Sétif, la prévalence de l'obésité est de 17,9%. Elle est plus fréquente chez les femmes et en milieu rural. La prévalence de l'obésité abdominale est de 30,4% selon le NCEP-ATP III et de 47,2% selon l'IDF. 60,9% des sujets obèses ont une dyslipidémie, 22,4% sont hypertendus et 8,2% ont un diabète de type 2. 45,8% sont sans profession. La sédentarité et la restriction alimentaire sont les principaux comportements à risque. Ce qui est encore plus intéressant c'est la progression de l'obésité dans la wilaya de Sétif de 3,5% en 7 ans entre 2003 et 2010 [12].

CONCLUSION : QUELLES STRATEGIES SOUHAITABLES ?

La prévalence du diabète de type 2, assez élevée nous incite à une organisation à court, moyen et long terme en impliquant des politiques de préventions primaire, secondaire et tertiaire. L'idéal c'est l'application d'un plan de prévention primaire, touchant les enfants dès le bas âge .pour lutter efficacement contre l'obésité
Un dépistage ciblé avec sensibilisation de la population et des praticiens afin de le rendre régulier et systématique à partir d'un certain âge (au moins 35 ans) et en présence de .facteurs de risque du diabète
L'application du plan multisectoriel de lutte contre les maladies chroniques non transmissibles, ce qui sous entend une implication de toutes les instances dans la gestion et la .prise en charge du diabète sucré ■

BIBLIOGRAPHIE

Larbi Lamri1, Erofile Gripiotis2, Alessandra Ferrario2* Diabetes in [1] Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications University of Algiers, Rue DidoucheMourad, Algiers, Algeria. 2 1 London School of Economics and Political Science, Houghton Street, London WC2A 2AE, UK

R Malek, Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, [2] analyse et perspectives. Médecine des maladies Métaboliques - Mai 2008 .- Vol. 2 - N°3

International Diabetes Federation. ATLAS. Third edition. 2006[3]

.International Diabetes Federation. ATLAS. Fourth edition. 2009 [4]

International Diabetes Federation. ATLAS. Fifth edition. 2011 [5]

International Diabetes Federation. ATLAS. Sixthedition. 2013[6]

International Diabetes Federation. ATLAS. Seventh edition. 2015[7]

Diabetes Atlas. The International Diabetes Federation Diabetes Atlas [8] methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults . Leonor Guariguata, David Whiting, Clara Weil, nigel Unwin. Diabetes Research And Clinical Practice 94 (2011). 322-332

Malek R ,Belateche F, Laouamri S, et al. Prévalence du diabète de type [9] 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). Diabetes .Metab (Paris) 2001;27 :164-71

Ministry of Health Algeria, World Health Organization. AlgerieEn- [10] quête STEPS 2003, tech. rep. Ministry of Health Algeria, World Health .Organization; 2005

.A Zaamouche, D Roula, *Thèse de DESM; novembre 2012 [11]

FZ Mekideche, R Malek, S Laouamri. Prevalence de l'obésité et [12] facteurs de risques cardiovasculaires dans la wilaya de Sétif. Editions universitaires Européennes (EUI) 2016

Malek1, A. Nechadi1, M.-F. Rezig2, S. Abdelaziz3, N. Mallem4, A. [13] Bouferroum 5 M. Houhou6. . Dépistage de masse du diabète de type 2 en Algérie : quels enseignements ? Mass screening for type 2 diabetes in Algeria: What lessons

R. Malek1, D. Roula2, M. Belhadj3, F. Babinet4, S. Khalfa5, E.-K. [14] Lezzar6, N. Benfenatki7, Z. Bouderda8, M.-F. Rezig9. Formation médicale continue (FMC) au diabète des médecins generalists en Algérie. 2004-2014 Continue medical education (CME) in diabetes of GP's in Algeria. 2004-2014. Médecine des maladies Métaboliques.Février 2015, vol 9 –N°2

Kemali Z. l'obésité au Maghreb. Le guide de la médecine et de la santé en .Algérie. santemaghreb.com 2003

Institut National de Santé Publique. Projet TAHINA 2005. (Contrat[16] (N° ICA3-CT-2002-10011

Yahia-Berrouiguet A. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque[17] de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). Médecine des Maladies Métaboliques 2009; 3(3): 313-319

Critères diagnostic et classification du diabète sucré

N. Nebti, M. Semrouni
Service d' endocrinologie-diabétologie, CHU Benni messous, Alger

INTRODUCTION

Le diabète est un important problème de santé publique et une des plus grandes crises de santé mondiale du XXIe siècle. Il aboutit à des complications sévères aiguës ou chroniques qui vont de pair avec une morbidité (sur les plans physique et psychosocial) et une mortalité importantes. Les coûts directs et indirects liés à la prévention et au traitement des complications du diabète sont très importants tant pour la société que pour le patient. Le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014, de plus 318 millions d'adultes présentent une intolérance au glucose qui les expose à un risque élevé de développer la maladie à l'avenir. I§DF 2015

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 20141. En Algérie elle se situerait entre 8,6 (Yahia-Berrouiguet 2008 Rev.MMM V 3, n°3 2009, 313-19) et 12,2 (INSP TAHINA 2005

Définition du diabète sucré :

Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs (OMS) .

CRITERES DIAGNOSTIC

Les critères diagnostiques de référence du diabète sucré sont ceux de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) établis en 1998, transcrits en 3 cas de figure :

-Présence de symptômes de diabète : (polyurie, polydypsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2,00 g/L (≥ 11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la Journée.

-Glucose plasmatique à jeun (c'est-à-dire après période de jeûne de >8 heures) ≥ 126 mg/dl (≥7 mmol/l), confirmé.

-Glucose plasmatique 2 heures après charge orale de glucose (75 g) (HGPO) ≥ 2,00 g/L (≥11,1 mmol/l).

en présence d'une glycémie à jeun ≥ à 1,26 g/l, il est inutile de réaliser une HGPO

Deux types d'anomalies de la glycorégulation sont définies, et constituent des situations à risque de développer un diabète :

-L'intolerance au glucose si glycémie à jeun <1,26g/l et à 2h de l'HGPO comprise dans l'intervalle [1.40g/l ; 1.99g/l]

-L'hyperglycémie modérée a jeun si glycémie à jeun comprise dans l'intervalle [1.10g/l ; 1.25g/l] et à 2h de l'HGPO <1.40gl. HAS

Ces états pré diabétiques évoluent dans 25 à 50% des cas vers un diabète et exposent au risque de macroangiopathie.

L'ADA (American diabetes association) depuis 2010 a validée le dosage de l'HbA1c comme moyen diagnostic du diabète : ce dosage doit se faire avec une méthode fiable, standardisée et certifiée NGSP/IFCC ; le diagnostic de diabète est porté si **l'HbA1C ≥ 6,5.**

-Une HbA1C comprise entre **5,7 et 6,4%** définie un état de *En présence d'une glycémie à jeun ≥ à 1,26 g/l, il est inutile de réaliser une HGPO ; Ces critères diagnostics s'appliquent en dehors de la grossesse.* Pré-diabète.

CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DU DIABETE SUCRE

Plusieurs mécanismes physiopathologiques distincts peuvent aboutir au syndrome biologique commun à tous les types de diabète sucré : l'hyperglycémie. Ce sont ces entités physiopathologiques qui permettent de définir le type de diabète, et non le mode de traitement, l'âge ou les circonstances de survenue (qui sont des éléments d'orientation). Depuis 1998, l'OMS a proposé une nouvelle classification du diabète divisé en quatre

Concentration en glucose	g/L**	(mmol/L)**
Diabète – à jeun	≥ 1,26	≥7,0
Ou		
– 2 h après charge en glucose ou les deux*	≥ 2,00	≥11,1
Intolérance au glucose (I.T.G.) – à jeun (si mesurée)	< 1,26	<7,0
Et		
– 2 h après charge en glucose *	≥1,40 et 2,00	≥ (7,8)
Hyperglycémie modérée à jeun (H.M.J.) – à jeun	≥ 1,10 < 1,26	≥6,1-6,9 <7,0
Et		
– 2 h après charge en glucose (si mesurée)	<1,40	< 7,8

* La charge en glucose lors de l'HGPO sera de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant.
** Ne sont mentionnées ici que les glycémies mesurées sur plasma de sang veineux

diabètes : le diabète de type1, le diabète de type2, les diabètes spécifiques et le diabète gestationnel.:



Tableau 2. Classification étiologique du diabète sucré (selon ADA et OMS 1998)

1. Diabète sucré de type 1
   a. auto-immun (trouble des cellules β)
   b. idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto-immun)
2. Diabète sucré de type 2 (résistance à l'insuline et défaut de sécrétion d'insuline)
3. Types spécifiques de diabète
   a. Défaut génétique de la fonction des cellules β (Maturity Diabetes of the Young: MODY). Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY.
      MODY 1: défaut de l'hépatocyte nucléar factor 4α (HNF-4α)
      MODY 2: défaut de la glucokinase
      MODY 3: défaut de l'HNF-1α
      MODY 4: défaut de l'IPF-1 (insulin promoter factor-1)
      MODY 5: défaut de l'HNF-1α, diabète mitochondrial, autres
   b. Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A, lipoatrophiome, syndrome de Rabson-Mendenhall, défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipoatrophique, autres)
   c. Maladies du pancréas exocrine (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose, pancréatopathie fibrocalculeuse, autres)
   d. Endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, syndrome de Conn, autres)
   e. Induit par les médicaments (stéroïdes, pentamidine, acide nicotinique, diazoxyde, thiazides, inhibiteurs de la protéase, autres)
   f. Infections (rougeole congénitale, oreillons, virus Coxsackie, cytomégalovirus)
   g. Formes rares de diabète immunogène (syndrome de Stiff-Man, anticorps anti-insuline-récepteurs, autres)
   h. Autres syndromes génétiques associés au diabète (trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, autres)
4. Diabète gestationnel

Diabète de type 1

Etiopathogénie - physiopathologie

Destruction des cellules bêta du pancréas de façon irréversible par des phénomènes auto-immuns ou par un procéssus idiopathique.

Cette destruction est le plus souvent secondaire à un processus auto-immun dirigé contre la cellule bêta pancréatique ; on retrouve dans ce cas dans le sérum des malades des anticorps spécifiques du diabète de type1 : Les anticorps anti GAD, les anticorps anti îlots (les ICA), les anticorps anti IA-2 et les anticorps anti-insuline. On parle alors de diabète de type 1 auto immun ou **diabète type 1a.**

Dans de rares cas, le tableau est celui d'une destruction spécifique des cellules bêta pancréatiques avec insulinocarence, mais aucun stigmate d'auto immunité n'est retrouvé. On parle alors de diabète de type1 idiopathique ou **diabète type 1b.**

AC POSITIFS =DS type 1 auto immun
AC ABSENTS= DS type 1 idiopathique (Asie et Afrique)

Le diabète de type 1 est souvent révèlé par une cétose spontanée signant le caractère insulinodépendant du diabète.

Diabète de type 1 idiopathique :

Chez certains patients présentant un diabète de type 1 typique avec nécessité vitale d'un traitement insulinique, les marqueurs d'auto-immunité anticellules d'îlot sont absents. Ceci correspond à un faible nombre de patients présentant un diabète de type 1 et semble plus souvent retrouvé dans les populations d'origine asiatique ou Il se caractérise souvent-par desbesoins insuliniques fluctuants.

Une entité particuliere: le LADA = Latent Auto-immune Diabete of the Adult

Le diabète LADA apparait généralement chez les adultes de 30 à 50 ans. Comme le diabète de type 1, il comporte une composante auto-immune, caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sang qui engendrent une destruction lente et progressive des cellules bêta du pancréas, augmentant le risque de progresser rapidement vers une dépendance à l'insuline.

Il se distingue par contre du diabète de type 1 par une progression plus lente vers la destruction complète des cellules bêta. Il ne requiert pas nécessairement d'insuline dès le diagnostic et peut ainsi laisser croire à un diabète de type 2. Il peut s'écouler entre 6 mois et 6 ans avant que l'insuline devienne nécessaire au traitement : besoin différé.

Diabète de type 2

Le diabète sucré de type 2, représentant plus de 80 % de l'ensemble des diabètes, est une maladie hétérogène non auto-immune où les défauts génétiques de l'effet et de la sécrétion de l'insuline en rapport avec des facteurs acquis provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés.

Il se caractérise par une insulinorésistance hépatique et périphérique, associée à une insulinopénie relative et progressive.

Aspect clinique particulier diabète type 2 cetonurique

-caractérisé par un début clinique simulant un diabète de type 1 avec des signes cardinaux intenses et d'apparition brutale. une hyperglycémie majeure, souvent une cétose .

voire même d'une acidocétose.
L'insulinothérapie initiale instituée pour réduire l'hyperglycémie et/ou la cétose peut être arrêtée rapidement. L'évolution, après la phase aigue, est comparable à celle du diabète de type 2 commun et se fait sur le mode non insulino-odépendant (rémission/rechute) ; les marqueurs immunogénétiques sont négatifs.
-Il toucherait plus souvent les populations africaines et Noirs américains caractérisé par :survenue à un âge plus précoce que DS de type 2, une obésité plus rare, et l'existence d'une forte hérédité diabétique

Diabètes spécifiques

Défauts génétiques

C'est une forme héréditaire de diabète sucré transmise sur un mode autosomique dominant, de gravité variable qui se développe chez l'enfant et l'adulte jeune : la sécrétion d'insuline est quantitativement insuffisante alors que l'insulino- résistance est généralement absente.
Deux entités distinctes sont classées dans ce cadre
- Diabetes type **MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)**
-Diabète par **cytopathie mitochondriale ou diabete mitochondrial**

le diabète mitochondrial

Caractérisé par une hérédité exclusivement maternelle, on peut observer tous les phénotypes diabète depuis la simple tolérance glucosée affaiblie jusqu'au diabète insulino-odépendant ; accompagné de certaines pathologies (anomalies mitochondriales). On distingue différents syndromes :
-**Le syndrome «MIDD » (Maternally Inherited Diabètes and Deafness)**: associant diabète et surdité neurosensorielle (transmission est maternelle).
-**Le syndrome de KEARNS - SAYRE** : associant myopathie, ptôsis, ophtalmoplégie, troubles de la conduction myocardique et des anomalies endocriniennes (hypogonadisme, dysthyroïdie).
-**Le syndrome de PEARSON** : aplasie médullaire et une atrophie pancréatique.
-Le syndrome de WOLFRAM : Le syndrome de WOLFRAM ou «DID MOAD » associe un diabète insipide, diabète sucré, une atrophie optique et une surdité.
-**Le syndrome MELAS** : myopathie mitochondriale, une encéphalopathie, des AVC répétés et une acidose lactique

les diabètes MODY :

Survenant généralement durant l'adolescence ou chez l'adulte jeune, ils sont liés à des défauts génétiques de la fonction des cellules bêta pancréatiques. (ex. : mutation du gène de la glucokinase…).
-Caractérisés par une Survenue habituellement précoce d'un diabète non cétosique souvent non insulino-dépendant au diagnostic.
-De transmission **autosomique dominante**.
-Resultant d'une anomalie primaire de l'insulino sécrétion.
Les **MODY,** tous types confondus représenteraient 2 à 5 % Diabètes non insulino dépendants
Les gènes de **MODY** ne sont pas tous identifiés ; Prédominance des **MODY** 2 et 3 :.
Diabète des Pancréatopathies : secondaire à une pathologie pancréatique :
-Les Pancréatites.
-Les traumatismes/ pancréatectomie**.**
-Le cancer du pancréas.
-La Mucoviscidose**.**
-L'Hémochromatose : Destruction des cellules β par surcharge ferrique.
-La pancréatite fibrocalculeuse.

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6
Gène	HNF - 4α	Glucokinase	HNF -1α	IPF - 1	HNF - 1β	NEUROD - 1
Chromosome	20q	7p	12q	13q	17q	2q
Distribution		mondiale	mondiale			
Fréquence	rare	20 – %60	25 – %60	rare	rare	
Age au Dc	Post-puberté	Enfance	Post-puberté		Enfance	
Forme du diabète	sévère	modérée	sévère	Sévère (homozyg) Modérée (hétérozyg)	Modérée à sévère	Modérée à sévère
Complications du diabète	fréquente	rares	fréquente		Néphropathie non diabétique	
Année de découverte	1991	1992	1994	1997	1997	

HNF: Hépatocyte Nuclear Factor/IPF : Insulin Promotor Factor/NEUROD: Neurogenic Différenciation F

Diabète secondaire aux endocrinopathies :
Plusieurs hormones jouent un rôle dans la Régulation de la glycémie, et différentes endocrinopathies peuvent se compliquer d'une intolérance au glucose ou d'un diabète sucré :
-Le Syndrome de Cushing
-L'Acromégalie
-Les Hyperthyroïdies
-Le Phéochromocytome
-Le glucagonome et le Somatostinome
-Le Syndrome de Conn.
Diabètes induits / médicaments ou des toxiques : Les Glucocorticoides, les Oestro progéstatifs, le Diazoxide, la pentamidine…etc.
Les défauts génétiques de l'action de l'insuline
Pathologies dans lesquelles les Troubles majeurs de la sensibilité à l'insuline dominent le tableau clinique et biologique : **Les syndromes d'insulino résistance sévère**
•*Syndromes d'insulino- résistance extrêmes (purs)*
-Lépréchaunisme
-Syndrôme de Rabson Mendenhall
-Syndrome d'insulino résistance type A
-Syndrome d'insulino résistance type B
•*Syndromes lipodystrophique avec insulino- résistance* : trouble de la répartition des graisses.

Autres syndromes génétiques pouvant s'associer au diabète
-Sd de Klinefelter
-Sd de Turner
-Sd de Down.
-Ataxie de Friedreich
-Chorée de Huntington
-Sd de Laurence-Moon-Biedl
-Dystrophies myotoniques (Steiner)
-Porphyries
-Sd de Prader-Willi-Labhart

Le diabète gestationnel
Définie comme un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit son évolution dans le post partum.
Le diabète gestationnel se distingue par un protocole de dépistage et de diagnostic particulier.

CONCLUSION

Le diabète n'est pas une entité mais un ensemble de pathologies hétérogènes, la classification du diabète permet de guider la prise en charge thérapeutique, la surveillance clinique et de rechercher des anomalies associées ainsi qu'un éventuel dépistage familial. ■

La néphropathie diabétique

R. Guermaz, A. Hatri, F. Kessal, M. Brouri

Service de médecine interne , EPH El Biar , Alger

INTRODUCTION

Le diabète, avec une prévalence en constante augmentation, mène à de nombreuses complications dont la néphropathie diabétique.

La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale terminale. 25 % à 30% des patients en insuffisance rénale terminale sont des diabétiques.

L'expansion démographique, l'augmentation de l'incidence de diabète de type 2 (DT2) et l'allongement de l'espérance de vie des sujets diabétiques expliquent l'augmentation importante du nombre de diabétiques dialysés

Il s'agit d'une des complications du diabète qui conditionne le pronostic vital. Les patients diabétiques dialysés chroniques ont un risque de décès vasculaire deux fois plus important que les dialysés non diabétiques et 100 fois plus important que la population générale.
La mortalité est supérieure à 25% dans les deux ans qui suivent la mise en dialyse chez les diabétiques.

COMMENT DIAGNOSTIQUER LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE ?

L'atteinte rénale chez le diabétique s'intègre dans le cadre des complications micro-angiopathiques.
Le diagnostic est fortement suspecté devant la présence persistante (au moins deux dosages sur trois réalisés au cours d'une période de 1 à 6 mois) d'une microalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300mg/24heures ou entre 20 et 200 µg/min ou entre 20 et 200 mg/l) ou d'une macroalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine 300mg/24 heures) associée à une altération de la clairance à la créatinine en présence d'un diabète et en l'absence d'autres indicateurs de néphropathie.
Il est important de préciser que la mesure de l'excrétion urinaire d'albumine doit se faire en dehors de conditions qui peuvent la majorer telles qu'une infection, un état fébrile, un exercice physique intense, une hématurie, une hypertension mal contrôlée et une décompensation diabétique ou cardiaque.

Même si le diagnostic de certitude ne peut être apporté que par l'histologie, la biopsie rénale n'est pas nécessaire la plupart du temps surtout si le diabète évolue depuis plus de 5 ans, que la protéinurie est progressive et qu'il existe une rétinopathie diabétique

Si une biopsie est réalisée, les principaux éléments histologiques retrouvés dans la ND sont une augmentation de la matrice mésangiale, un épaississement de la membrane basale glomérulaire, une glomérulosclérose, une artériosclérose ou encore des nodules de Kimmelstiel-Wilson.

L'immunofluorescence doit exclure la présence de complexes immuns.

Sur le plan histopathologique

On observe, à la phase précoce du diabète, une augmentation de la filtration glomérulaire conséquence d'une hypertrophie des glomérules et des tubules proximaux (phase hyperfiltrative).
Puis survient le stade albuminurique, marqué par une hypertrophie du mésangium (augmentation de la matrice extra cellulaire et du nombre de cellules mésangiales) et un épaississement progressif des membranes basales avec dépôt de matériel protéique hyalin (phase de glomérulosclérose diabétique).
La réduction progressive de la surface capillaire entraîne la diminution du débit de filtration glomérulaire.
Parallèlement se développent des lésions tubulo-interstitielles (atrophie tubulaire et fibrose intestitielle) mais surtout vasculaires (hyalinose artériolaire, endartérite fibreuse) qui contribuent au déficit fonctionnel rénal.
Une atteinte athéromateuse des artères rénales de plus gros calibre est également fréquente, en particulier dans le diabète de type 2.

QUELLE EST L' HISTOIRE NATURELLE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE?

Son histoire naturelle diffère selon le type de diabète.

Diabète de type1

Après 10 à 25 ans d'évolution, environ 30 % des patients présentent une ND. A partir du moment où la néphropathie incipiens s'installe, et si aucune prise en charge n'est enclenchée, le délai de survenue de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est de 10 à 15 ans.

Ainsi, l'IRCT survient en moyenne 25 ans après le diagnostic du diabète de type1 , à un âge moyen de 45 ans.

Diabète de type 2

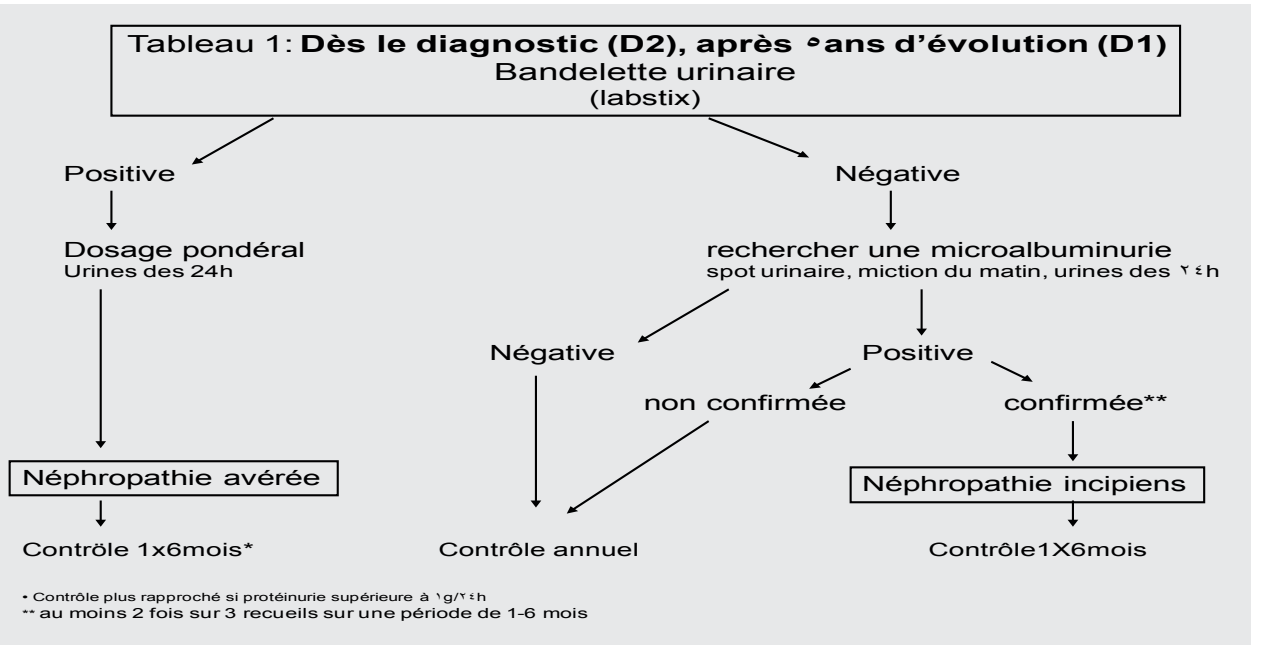
La ND touche 20% des patients. La prévalence de la microalbuminurie est estimée à 34%, mais n'est pas aussi spécifique de la ND que dans le diabète de type 1. L'IRT survient plus rapidement que dans le diabète de type1, en raison du délai entre l'installation du diabète et son diagnostic et ce à un âge moyen de 65ans.

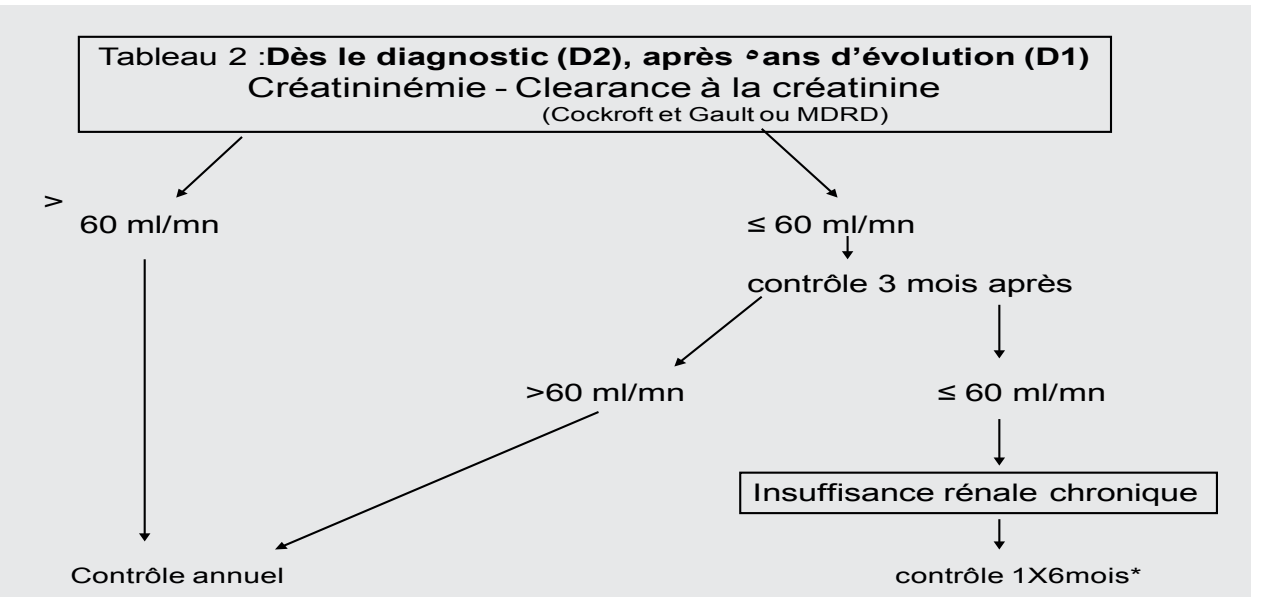
AVEC QUOI NE FAUT-IL PAS CONFONDRE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE?

Toute atteinte rénale chez le diabétique ne relève pas exclusivement du diabète. D'autres causes peuvent la sous-tendre, notamment dans le diabète de type2 où l'histoire de la maladie est moins bien identifiable. Près de 30% des DT2 entrent dans ce cadre. Ils présentent des caractéristiques cliniques qui doivent nous orienter vers ce diagnostic de néphropathie chez le diabétique et non vers celui de néphropathie diabétique.

Ces signaux d'alerte sont la présence d'une protéinurie en l'absence d'une rétinopathie, une détérioration rapide de la fonction rénale, une augmentation rapide de la protéinurie avec un profil souvent néphrotique, un sédiment urinaire actif (leucocyturie, hématurie), des symptômes en faveur d'une maladie de système.

Dans ces cas de figure, il est recommandé de prescrire des explorations à visée diagnostique, et de procéder à une biopsie rénale.





QUAND DEPISTER LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE?

Diabète de type1

Le praticien en charge du patient diabétique de type1 doit réaliser un dépistage de la ND cinq ans après le diagnostic. L'apparition d'une microalbuminurie fait craindre l'évolution vers la macroprotéinurie (ceci concerne pratiquement 85 % des patients) puis l'insuffisance rénale. Le pronostic rénal est donc en première ligne et sera la cible du traitement.

Diabète de type2

Il est recommandé de dépister la ND dès le diagnostic, en raison de la période de latence entre la survenue réelle du diabète et son diagnostic **(Tableaux 1,2)**.

QUELLE EST LA VALEUR PRONOSTIQUEDE LA MICROALBUMINURIE ?

Elle est différente selon le type de diabète :

Dans le diabète de type 1 une microalbuminurie témoigne d'une néphropathie débutante.

Chez un diabétique de type 2 la microalbuminurie est le témoin de lésions vasculaires sévères et diffuses. Sa présence est un marqueur de gravité vis à vis du risque cardio-vasculaire, plus qu'un marqueur du risque néphrologique . En effet, elle est fortement associée à l'obésité, à l'hypertension, aux dyslipidémies des DT2, à savoir HDL Cholestérol bas et triglycérides élevés, et au tabagisme.

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE ?

Les deux principaux facteurs de risque de développement de la ND sont l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle.

Rôle de l'hyperglycémie

Le mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation du risque de ND. Les deux études interventionnelles phares l'ont bien démontré.

Chez le diabétique de type 1, l'étude du DCCT (1993) a montré que le risque de développer une microalbuminurie était réduit de 43% dans le groupe traité intensivement par rapport au groupe traité conventionnellement (HbA1c inférieure de 2 points en moyenne dans le groupe intensifié, sur une période de 6,5 ans). Le risque de survenue d'une protéinurie était quant à lui réduit de 56 % par le traitement intensif.

Dans l'étude UKPDS, portant sur des patients diabétiques de type 2, le risque de développer une microalbuminurie était réduit de 24% dans le groupe intensifié par rapport au groupe conventionnel (HbA1c inférieure de 0,9 point en moyenne dans le groupe ntensifié, sur une période de 9 ans)

L'explication du rôle délétère de l'hyperglycémie est iphysiopathologique. L'hyperglycémie chronique conduit, par le biais du stress oxydatif, à une vasodilatation de l'artériole afférente et la sécrétion de facteurs de croissance, qui entraînent une hypertrophie glomérulaire.

Rôle de l'hypertension artérielle

tabac semble donc représenter un facteur de risque important de déclenchement ou d'aggravation d'une ND. Il est donc fondamental, outre le contrôle de la tension artérielle et de la glycémie, de veiller au sevrage tabagique chez les patients diabétiques.

Les dyslipidémies

Il n'existe pas d'argument formel permettant de considérer les dyslipidémies comme un marqueur prédictif du développement d'une ND. Cependant, l'albuminurie diminuerait sous statine chez les DT2 dyslipidémiques. Le traitement des dyslipidémies apparaît par ailleurs indispensable en raison du risque vasculaire que court déjà l'ensemble de ces patients.

Les facteurs génétiques

Un mauvais contrôle glycémique est un facteur nécessaire, mais non suffisant pour le développement d'une pathologie rénale. Selon les études, quelque soit le type de diabète 50% à 80 % des patients diabétiques ne développeront jamais de néphropathie diabétique. Ceci permet de penser que les altérations rénales surviennent sur un terrain favorisant particulier. Ce terrain fait intervenir une prédisposition familiale ou ethnique qui a motivé la recherche de gènes candidats principalement chez le diabétique de type 1.

La néphroprotection chez le diabétique

Ce sont toutes les interventions sur le mode de vie et la diététique ainsi que les actions thérapeutiques pharmacologiques capables de prévenir la maladie rénale, de réduire le risque rénal et de ralentir la vitesse de progression de la maladie rénale lorsqu'elle est présente.

- Les interventions sur le mode de vie et la diététique regroupent:

-Régime restrictif en hydrates de carbone, en apports sodés ,protéiques et lipidiques
-Lutte contre obésité
-Arrêt du tabac
-Exercice physique

- Les actions thérapeutiques qui permettent de ralentir la progression de la néphropathie diabétique sont :

-Les antidiabétiques contrôlent l'équilibre glycémique
-Les agents qui bloquent le système rénine angiotensine contrôlent la pression artérielle et réduisent la protéinurie
-Les agents stimulants l'érythropoïèse corrigent l'anémie et préviennent la fibrose
-Les statines corrigent le LDL cholestérol, réduisent la protéinurie et ont un effet anti- inflammatoire et fibrosant rénal.

La mise en œuvre de ces interventions nécessite une collaboration active multidisciplinaire entre le médecin généraliste, le néphrologue et le diabétologue.

FAUT-IL OPTIMISER LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ?

Le risque de développement et la progression de la néphropathie diabétique ne peuvent être réduits qu'au prix d'un contrôle glycémique rigoureux avec une cible d'hémoglobine glyquée à adapter individuellement selon l'âge, les comorbidités ou les antécédents d'hypoglycémie. Une réévaluation du traitement antidiabétique , dans le respect des contre-indications s'impose si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60ml/mn.

Le développement de l'éducation à l'autosurveillance glycémique est un préalable indispensable pour permettre par la suite un autocontrôle de la glycémie par le patient.

Pour le diabète de type 1, le consensus actuel est de viser un taux d'hémoglobine glyquée < 7%. Pour se faire, on utilisera un schéma optimisé par multi-injections.

Pour le diabète de type 2, l'objectif est similaire .

L'insulinothérapie est le traitement de choix en cas d'insuffisance rénale chronique. Si un contrôle glycémique strict est institué à un stade précoce, on peut espérer la régression, voire la disparition de la microalbuminurie. En cas de protéinurie macroscopique et permanente, l'équilibre de la glycémie ne peut que stabiliser ou ralentir la progression de la néphropathie et la dégradation de la fonction rénale.

FAUT-IL OPTIMISER LE CONTRÔLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE ?

Le risque de développement et la progression de la néphropathie diabétique ne peuvent être réduits qu'au prix d'un contrôle tensionnel rigoureux avec une cible de tension à adapter selon l'âge, les comorbidités, le risque d'hypotension et le degré de protéinurie. Une plurithérapie est souvent nécessaire (tableau3).

.

L'etude UKPDS a prouvé l'effet bénéfique du contrôle tensonnel sur la macroangiopathie du DT2. En effet, baisser de 10mmHg la pression artérielle systolique et de 5mmHg la pression artérielle diastolique, jusqu'à 144/82mmHg permet de réduire l'incidence de l'insuffisance cardiaque de 56% et la mortalité et la morbidité liées au diabète de 32%. Toujours dans l'étude UKPDS, l'équilibre tensionnel a été plus efficace que l'équilibre glycémique sur les complications macroangiopathiques, et le bétabloquant (aténolol) a été aussi efficace que l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril)

La stratégie proposée serait

1er choix = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2), en respectant les contre-indications majeures que sont l'hyperkaliémie et la grossesse ; il en découle une prudence et l'information à la patiente en âge de procréer, en cas de prescription.

2ème choix = anticalcique ou diurétique (diurétique thiazidique si débit de filtration glomérulaire > 30 ml/min, sinon diurétique de l'anse. Le spironolactone est parfois efficace dans les formes résistantes

3ème choix = bêtabloquant avec activité anti-alpha (nébivolol, carvédilol)

Remarque : En cas d'albuminurie confirmée chez un patient diabétique, un IEC ou un ARA2 devrait être prescrit à petite dose selon la tolérance pour réduire l'albuminurie, même en l'absence d'hypertension artérielle

Tableau 3 : Cibles de pression artérielle recommandées

	EUA < 30mg/g	EUA ≥ 30mg/g
KDIGO 2013	<90/140mmHg	<80/130mmHg

ESH/ESC 2013 : < 14080/ mmHg
ADA 2013 : < 14085/mmHg

PA< 13080/mmHg
haut risque d'AVC – macro PROT - co-morbidités

PECH 2013 : < 13080/mmHg

QU'EN EST-IL DES AUTRES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ?

Le risque vasculaire est augmenté en cas de maladie rénale chronique. Le contrôle des autres facteurs de risque vasculaire est donc important. Les cibles sont similaires aux autres situations. Le tabagisme semble augmenter le risque de néphropathie chronique, aussi son sevrage est-il primordiale dans la prise en charge de ces patients. Les diabétiques avec insuffisance rénale chronique stade 1 à 4 et dyslipidémie devraient être traités par une statine.

QUAND LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE SOLLICITE L'AVIS DU NÉPHROLOGUE OU DE L'INTERNISTE?

Un avis spécialisé est sollicité si :
-Insuffisance rénale chronique: clearance de la créatinine ≤ 60ml/mn
-Dégradation brutale de la fonction rénale
-Augmentation rapide de l'excrétion urinaire d'albumine
-Difficulté à atteindre les objectifs tensionnels et /ou protéinuriques
-Souffle abdominal
-Reins de taille asymétrique à l'échographie
-Altération de la fonction rénale , hyperkaliémie sous bloqueurs du système rénine angiotensine

Le patient est confié au spécialiste quand la clearance de la créatinine <40ml/mn ■

REFERENCES

1.The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int. 1995;47:1703-1720.

2.Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. Kidney Int. 1996;50:1641-1650.

3.Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ. 1997;314:783-788.

4.UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352:837-853.

5.Lemley KV, Abdullah I, Myers BD,et al. Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Kidney Int. 2000; 58:1228-1237

6.Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-869.

7.Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:870-878.

8.Gariani K, de Seigneux S, Pechère-Bertschi A, Philippe J, et al. Diabetic nephropathy : an update. Rev Med Suisse. 2012 ; 8(330) :473-9

Messages clés

La morbimortalité importante de la ND chez le diabétique de type 1 et chez le diabétique de type 2, impose:
- La nécessité d'un dépistage précoce par la recherche de la microalbuminurie 5 ans après le diagnostic du DT1 et dès le diagnostic du DT2. Cette mesure ainsi que le dosage de la créatininémie sont à réaliser chaque année en cas de normalité et chaque 6 mois en cas d'anomalies.
- La nécessité d'une prise en charge multifactorielle avec un contrôle glycémique et tensionnel strict.
- L' utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en cas d'HTA et au stade de microalbuminurie sans HTA.

Le pied diabétique : facteurs pathogéniques et dépistage du risque podologique

S. Aouiche, M.Boudiba

Service de diabétologie, CHU Mustapha, Alger

RESUMÉ

Le « pied diabétique » est un vrai problème de santé publique, par son poids économique et son retentissement grave sur les patients qui en sont atteints, entraînant une dégradation marquée de la qualité de la vie. Ce pronostic est dominé par la récidive et la survenue d'une amputation des membres inférieurs. Cependant, plusieurs études ont montré qu'une organisation efficace de la prévention et des soins, par une approche intégrée, multidisciplinaire, reposant sur l'application de protocoles validés, permet de réduire très significativement l'apparition d'ulcérations du pied et l'incidence des amputations chez les diabétiques et ainsi de diminuer les coûts directs et indirects des conséquences du « pied diabétique » .

EPIDEMIOLOGIE

Le pied diabétique est un problème majeur de santé publique comme l'attestent les données épidémiologiques (1.2.3.4.5.6). Il représente une entité pathologique complexe où s'intriquent des phénomènes ostéoarticulaires, vasculaires, neurologiques et infectieux.

La fréquence et la gravité des lésions du pied chez le diabétique sont des notions bien connues. Bien que de nos jours la menace vitale immédiate soit devenue mineure ; les lésions locales ont souvent une évolution traînante et sévère qui peut conduire à des interventions chirurgicales plus ou moins larges (7.8).

Il suffit de rappeler quelques chiffres pour mesurer l'ampleur du problème posé par les troubles trophiques du pied chez le diabétique :

-En effet, 20 % des journées d'hospitalisation des patients diabétiques sont liés à des problèmes de pied (9).

-Chez les diabétiques, plus de la moitié des interventions chirurgicales sont effectuées au niveau des membres inférieurs.

-Chez les personnes qui ont une amputation du pied, un diabète est présent dans 5 cas sur 6. 5 à 10 % des diabétiques auront une amputation au cours de leur vie, soit un risque multiplié par 10 à 15 (10).

- En terme de coût de santé, les conséquences humaines et économiques du pied diabétique sont considérables, qu'elles soient directes (durée des hospitalisations plus de 3 mois, importants délais de cicatrisations, amputations) ou indirectes (handicap et invalidité).

Aux Etats Unis, 50 % des amputations non traumatiques sont faites chez le diabétique, soit un coût de 12.500 $ par hospitalisation (11.12.13).

En Algérie ; les études partielles des différents services de diabétologie ont fortement souligné la gravité du problème avec des prévalences bien qu'approximativement déterminées restent très élevées (14.15.16.17.18.19.20.21.22.23).

Une étude récente rétrospective [24] menée au service de diabétologie du CHU Mustapha et au niveau de la consultation spécialisée EPSP kouba à Alger sur une période de 8 années avait recensé 24224 plaies diabétiques soit une fréquence moyenne de 15,10% soulignant ainsi l'ampleur du problème en Algérie .

PHYSIOPATHOLOGIE

Le risque de survenue d'un trouble trophique du pied peut atteindre 25% des patients diabétiques au cours de leur vie [25]. Ce risque élevé est la conséquence de plusieurs mécanismes physiopathologiques qu'il est essentiel de connaitre afin d'en prévenir l'apparition et d'en assurer une prise en charge précoce. La prévention et la prise en charge précoce et adaptée sont les seuls moyens d'éviter le risque d'amputation qui est multiplié par 14 comparé à la population non diabétique [26].

Les principaux mécanismes à l'origine des lésions tiennent à deux complications du diabète, la neuropathie périphérique et l'artériopathie et qui peuvent être associées à des degrés divers. L'infection, qui peut survenir sur ce terrain en présence d'une plaie, est un facteur majeur de gravité. D'autres mécanismes contributifs sont impliqués : le pied Le risque de survenue d'un trouble trophique du pied peut atteindre 25% des patients diabétiques au cours de leur vie [25]. Ce risque élevé est la conséquence de plusieurs mécanismes physiopathologiques qu'il est essentiel de connaitre afin d'en prévenir l'apparition et d'en assurer une prise en charge précoce. La prévention et la prise en charge précoce et

adaptée sont les seuls moyens d'éviter le risque d'amputa tion qui est multiplié par 14 comparé à la population non diabétique [26].

Les principaux mécanismes à l'origine des lésions tiennent à deux complications du diabète, la neuropathie périphérique et l'artériopathie et qui peuvent être associées à des degrés divers. L'infection, qui peut survenir sur ce terrain en présence d'une plaie, est un facteur majeur de gravité. D'autres mécanismes contributifs sont impliqués le pied en tant qu'organe cible et le terrain notammentsur le plan psychosocial.

Risque accru au niveau du pied

Plusieurs raisons expliquent cette susceptibilité particulière du pied

- Le pied est la zone de contact du corps avec le sol qui le soumet à des forces de contrainte importantes : forces verticales statiques lors de l'orthostatisme, auxquelles s'ajoutent, lors de la marche, des forces tangentielles dites de cisaillement. Ces forces sont encore majorées par les zones d'hyperpression provoquées par la neuropathie dont l'expression visible est l'hyperkératose **(figure1).**
- La neuropathie touche préférentiellement les fibres longues de façon ascendante à partir de la périphérie, et l'artériopathie est souvent distale, exposant donc le pied en premier. Le pied est « en atmosphère confinée », siège de fréquentes macérations, expliquant le risque d'infections mycosiques et ou bactériennes.
- Enfin, l'anatomie particulière du pied, cloisonné en ses trois compartiments peut expliquer la diffusion rapide du processus infectieux

Rôle de la neuropathie

Bien que la neuropathie soit la plus fréquente des complications spécifiques du diabète, elle est souvent sous-évaluée voire oubliée.

L'ensemble des nerfs de l'organisme peut être touché avec un polymorphisme clinique et paraclinique pouvant expliquer les grandes disparités des valeurs de la prévalence qui oscille entre 0 et 93 % selon les études et selon les critères diagnostiques utilisés [27].

Aussi fréquente dans le diabète type 1 que dans le diabète type 2, la présence d'une neuropathie augmente avec l'ancienneté du diabète, l'âge du patient et surtout le déséquilibre métabolique

D'autres facteurs pourraient favoriser l'apparition de la neuropathie, tel que la prédisposition génétique, la grande taille, le sexe masculin et l'intoxication alcoolique.

La neuropathie peut associer trois types d'atteinte :

• les troubles de la sensibilité (tactile, thermique, algique, profonde): c'est cette atteinte sensitive qui est la plus fréquente et qui fait toute la problématique du « pied diabétique », par la perte des sensations [28] ;

• le déficit moteur responsable d'un déséquilibre entre les muscles extenseurs et lesfléchisseurs du pied entraînant des déformations, typiquement des orteils en griffe, une proémi-
nence des têtes métatarsiennes, un pied hyper-creux .

Rôle de l'artériopathie

l'artériopathie des membres inférieurs chez les diabétiques est plus fréquente que dans la population non diabétique avec un risque relatif compris entre 2 et 4[29,30]. Son incidence augmente avec l'âge et l'ancienneté du diabète.

Le sexe ratio expose plus la femme diabétique : 1 femme pour 2 hommes est touchée chez les diabétiques contre 1 femme pour au moins 4 hommes dans la population générale.

Si l'artériopathie est rarement directement à l'origine d'une ulcération du pied, en revanche elle est un facteur d'aggravation très important. Comparée au patient non diabétique, l'artériopathie diabétique est plus précoce, plus sévère, plus distale, plus diffuse et plus évolutive, souvent indolore, sans claudication intermittente du fait de la neuropathie fréquemment associée. Elle est à l'origine de retard de cicatrisation et d'évolution vers la nécrose ou la gangrène pouvant conduire à l'amputation. En cas d'artériopathie, le diabète multiplie les amputations par 5 et les décès par 10 [31]. L'ischémie résulte essentiellement de la macro-angiopathie.

- Au total, la neuropathie et l'artériopathie sont les deux principaux facteurs pathogènes des troubles trophiques du pied diabétique. On distingue ainsi le « pied neuropathique pur » (environ 40% des cas) et le « pied ischémique pur » (le plus rare, environ 15% des cas). Le plus souvent la neuropathie et l'artériopathie coexistent, donnant l'aspect du « pied neuro-ischémique » (environ 45% des cas).

Rôle de l'infection

L'infection est la troisième composante du trépied physiopathologique du pied diabétique, elle n'est pas une cause d'ulcération mais en complique parfois l'évolution et en aggrave le pronostic, constituant un facteur de risque à part entière d'amputation. Elle peut être superficielle, mais son risque est lié à sa diffusion profonde aux structures sous cutanées, muscles, tendons, articulations et os. L'infection est très souvent polymicrobienne avec prédilection des anaérobies chez le diabétique et de diffusion rapide. Elle est favorisée par le déséquilibre glycémique qu'elle aggrave. Les mycoses cutanées et unguéales sont également fréquentes et de traitement difficile **(Figure2).**

Physiopathologie des principales situations cliniques rencontrées

Le mal perforant plantaire : c'est la manifestation la plus fréquente de la neuropathie du pied diabétique, il s'agit d'une ulcération indolore entourée d'une zone d'hyperkeratose **(Figure3)**

L'ulcération est d'autant plus facile à se constituer que la peau est fragilisée du fait de l'atteinte du contingent végétatif. Ainsi peut-il se constituer un mal perforant plantaire, lésion typique de l'atteinte neuropathique, caractérisé par son indolence, son aspect creusant sous une plaque d'hyperkératose, et son siège de prédilection sur la face plantaire de l'avant pied, en regard de la tête des métatarsiens **(Figure 4).**

Le pied de Charcot: À l'extrême, la neuropathie peut aboutir à des déformations sévères du pied secondaires à une ostéo-arthropathie nerveuse constituant le pied de Charcot.

Le pied de Charcot, ou ostéoarthropathie neurogène, est une complication raremais gravissime de la neuropathie diabétique, conduisant à des déformations architecturales catastrophiques du pied, responsable d'une instabilité ostéo-articulaire majeure pouvant conduire parfois à l'amputation. Il s'agit d'une atteinte hautement destructrice et fréquemment indolore **(Figure 5).**

La pathogénie du pied de Charcot est discutée, elle touche une ou plusieurs articulations du pied, faisant intervenir à des degrés divers des microtraumatismes passés inaperçus du fait de la neuropathie sensitive, des anomalies vasomotrices liées à la neuropathie végétative et des anomalies osseuses associant un état ostéoporotique et une hyperactivité ostéoclastique **(Figure 6).** [32, 33] .

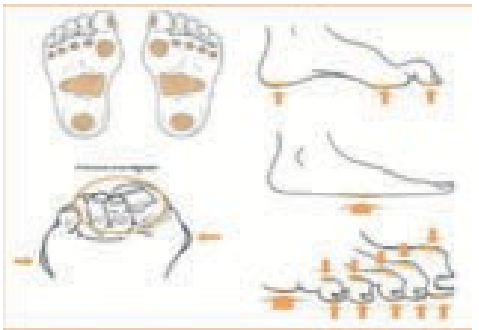


Figure 1: Zone du pied à risque

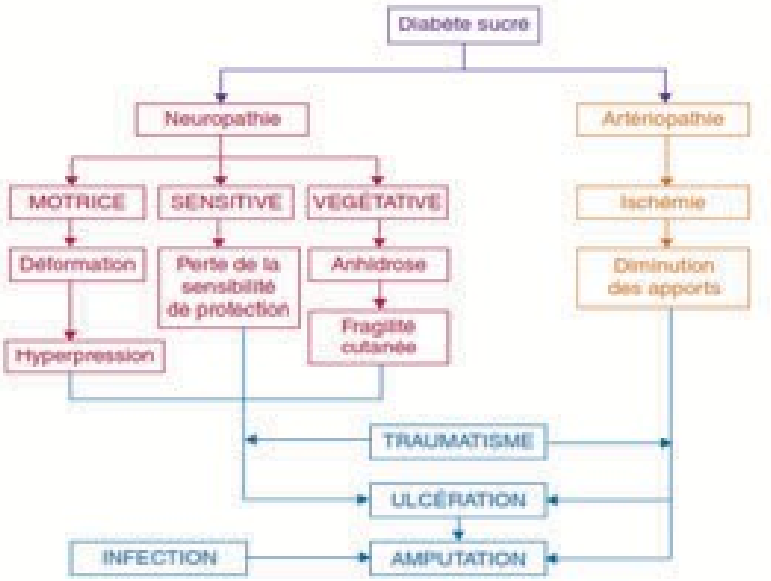
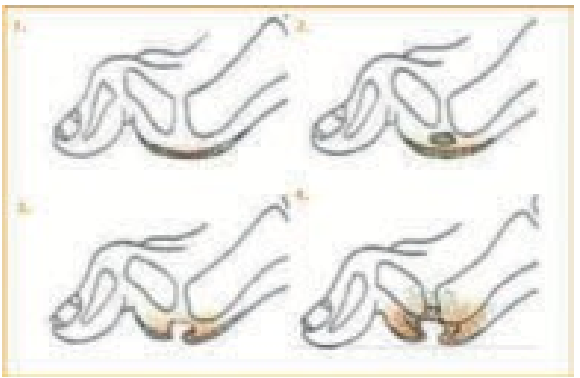


Figure 2: Mécanismes physiopathologiques de l'ulcération du pied chez le patient diabétique



1. **Figure 3: Pyosiophatologie du MPP neurologique**
2.
3. Hyperpression avec hyperkératose
4. Formation d'une poche de décollement ouveture et formation du MPP. Infection osseuse et des parties moiles.



Figure 4: Mal pérforant plantaire sur un pied neurophatique

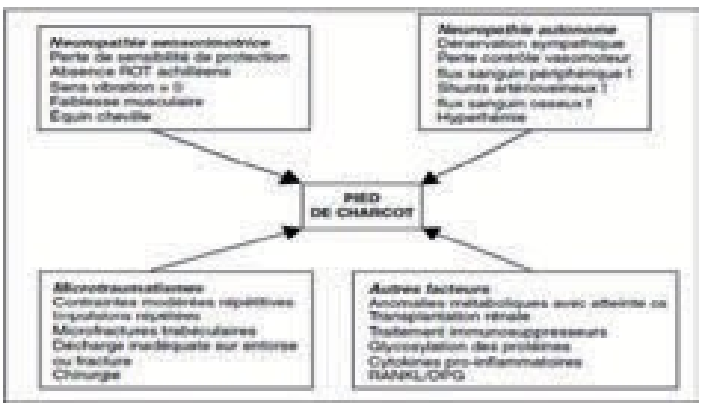


Figure 5: Pathogénie du pied de Charcot

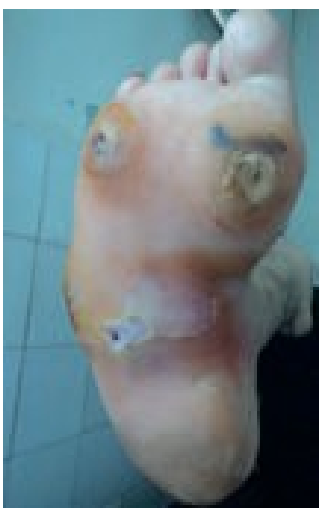


Figure 6: Pied de Charcot avec troubles trophiques

DEPISTAGE DU RISQUE PODOLOGIQUE

cette stratégie repose sur la reconnaissance des facteurs de risque et s'appuie sur l'examen clinique.Le dépistage du risque, placé essentiellement sous la responsabilité des médecins traitants, permet de définir le grade de risque lésionnel et d'orienter le patient sur une prise en charge spécifique. Il doit être réalisé chez tout patient diabétique une fois par an.
Pour permettre la graduation,le dépistage doit répondre auxquatre questions suivantes :

Le patient a-t-il un antécédent d'ulcération chronique du pied ou d'amputation ?

Un antécédent d'ulcération de plus de 4 semaines ou d'amputation augmente de façon très importante le risque d'une nouvelle ulcération et d'une amputation; ainsi, 34 % des patients présenteraient un nouvel ulcère dans l'année qui suit la cicatrisation de l'ulcèreinitial et ce taux s'élève à 70 % sur un suivi de 5 ans [34,35].

A-t-il une perte de la sensibilité ?

Le diagnostic de neuropathie diabétique est avant tout un diagnostic clinique, puisque la neuropathie diabétique est souvent asymptomatique ou faiblement symptomatique durant les premières années d'évolution, alors que certaines autres complications peuvent déjà faire leur apparition (ulcérations distales indolores).
A I'interrogatoire, des signes subjectifs de neuropathie sont recherchés :présence de crampes nocturnes, paresthésies er dysesthésies.
A l'examen clinique, le pied neuropathique est plutôt chaud avec des poulsparfois bondissants, une peau épaisse et sèche, et une hyperkératose au niveau des points d'appui, c'est à dire sous la tête desmétatarsiens et au niveau du talon, ainsique sous la styloïde du 5éme métatarsien. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être abolis ou diminués.
Il existe différents tests de détection de la neuropathie : **(Tableau 1)**
-sensibilité tactile superficielle : hypoesthésie ou anesthésie avec mèche de coton (grosses fibres);
-sensibilité tactile profonde et à la pression : diminution de la perception du monofilament de 10 g (grosses fibres);
-sensibilité vibratoire : diapason gradué (grosses fibres);
-diminution sens de position du gros orteil (grosses fibres);
-sensibilité thermique : chaud-froid (petites fibres);
-sensibilité douloureuse : pique touche (petites fibres)
La perte de sensibilité estdéfinie par une mauvaise perception du monofilament de 10 g (Semmes-Weinstein5.07), considérécomme l'instrument de dépistage le plus simple et le plus performant.
Le risque d'ulcération est multiplié par 10 et le risque d'amputation par 17 en cas d'anomalie de ce test.
En cas de doute clinique sur la présence d'une perte de sensibilité malgré un monofilament bien perçu, une exploration plus spécialisée s'impose.Le test au diapason a été proposé par certains mais sa valeur prédictive est moinsbien étayée.Le Vibratip et Neuropad et leSudoscan ne sont pas encorevalidés.

Test au monofilament de Semmes-Weinstein de 10 grammes

Il doit être fait au niveau des pulpes des gros orteils et de la tête des 1er et 5e métatarsiens **(figure A.B)** à trois reprises en dehors d'une zone d'hyperkératose. Si l'on détecte deux erreurs sur trois sites de test, le patient a un risque de se blesser sans s'en apercevoir en raison de la neuropathie. C'est donc un test de dépistage du risque podologique lié à la neuropathie, très pratique car simple à effectuer

La recherche d'une neuropathie diabétique doit être effectuée au moins une fois par an à l'aide du monofilament chez tous les diabétiques **(Tableau2)**.

Autres tests de la neuropathie

La recherche des réflexes achilléens mais ils sont abolis chez le sujet non diabétique après 60 ans. Les autres tests (diapason gradué, neurothésiomètre) sont plus difficiles à mettre en œuvre pour un dépistage facile et généralisé **(figure C).**
L'électromyogramme est le plus souvent inutile car il ne peut pas préciser si la neuropathie est diabétique.

A-t-il une artérite ?

Signes cliniques de l'AOMI diabétique

Le premier signe clinique d'AOMI est l'abolition des pouls pédieux et tibialpostérieur qui doivent être recherchés systématiquement.
Claudication intermittente
Elle est rare. En effet, 75 % des artériopathies diabétiques sont asymptomatiquesen raison de la neuropathie associée.
Troubles trophiques
L'ischémie du pied se traduit par :
-une peau fine,lisse, brillante, dépilée, une déshabitation des pulpes d'orteils, des ongles épaissis,stratifiés, de couleur marron bistre, souvent le sièged'une mycose.
-La peau supporte relativement bien une ischémie chronique mais la survenued'une plaie à la suite d'un traumatisme minime entraîne une aggravationrapide, car la mauvaise vascularisation ne permet pas la cicatrisation de laplaie et entraîne un risque d'infection puis de nécrose important **Figure 7).**
- La gangrène est la manifestation inaugurale de l'artériopathie diabétique chezplus de 50 % des patients. L'infection est rarement à l'origine de la plaie.Seule une mycose interdigitale ou unguéale peut se surinfecter et donner naissancesecondairement à une plaie qui prendra rapidement une allurenécrosante sur un pied artéritique.
-La plupart du temps la plaie est d'origine mécanique : frottement d'une chaussure,blessure à partir d'un durillon ou d'un ongle incarné non soigné, soins depédicurietraumatisant, coricides.
De plus, la plaie passe inaperçue,en raisondela neuropathie associée,qui faitdisparaître le signe d'alerte qu'est ladouleur.-La plaie non soignée peut donc rapidement s'infecter:infection des parties molles puis par contiguïté infection de l'os (touchant d'abord la corticale puis la médullaire).
-Sur un pied artéritique, les lésions cutanées peuvent rapidement prendre unaspect nécrotique. Plusieurs types de lésions nécrotiques peuvent survenir :
.gangrène sèche d'un orteil avec évolution vers la momification, lorsque la plaie de départ n'a pas une infection extensive, réalisant une ischémie localisée**(Figure8)**
.gangrène humide où la zone de nécrose est entourée d'un halo inflammatoire voire purulent qui témoigne d'une probable infection sous-jacente.
La nécrose peut entretenir l'infection qui, en se propageant, étend la zone ischémique (**Figure9)**.

Le risque essentiel est l'extension de la gangrène par contiguïté aux zonessaines réalisant un abcès des parties molles, une cellulite infectieuse voire unrisque d'extension aux tendons pouvant réaliser panaris et phlegmons, mettanten péril le pronostic fonctionnel du membre.

Tableau 1. Résumé des informations correspondant aux sensibilités à explorer dans le cadre d'une polyneuropathie.

Stimulus	Type de fibres	Examen clinique	EMG
Thermique			
Froid Chaud Chaud douloureux Froid douloureux	Aδ C C, Aδ C, Aδ	Tube chaud et tube froid	Normal
Mécanique			
Tact Vibration Frottement Piqûre Pression	Aβ Aβ Aβ Aδ, C Aδ, C	Monofilament 10 g Diapason Coton Aiguille Doigt	Anormal Anormal Anormal Normal Normal



Figure A
test au monofilament



Figure B
zones de test du monofilament

Tableau 2: test au monofilament 5.07 de Nylon de 10g

Ambiance calme détendue
Montrer au patient le monofilament et l'appliquer sur sa main en le faisant plier
Yeux fermés du patient
3 sites à tester : tête M1, tête M5, pulpe hallux
Appliquer le monofilament perpendiculairement aux zones testées en le faisant plier
Durée : approche +contact monofilament +retrait = 2 secondes
Demander s'il ressent la pression (oui/non) et sur quel pied (droit/gauche)
Intercaler un test factice sur les 3 essais par site : 3 réponses par site
Ne pas faire glisser le monofilament, ni faire des applications répétées, ne pas tester une zone hyperkératosique ni une plaie
Si 2 erreurs sur 3 sur un site, le patient est à risque d'ulcérationasymptomatique par perte de la sensibilité de protection.

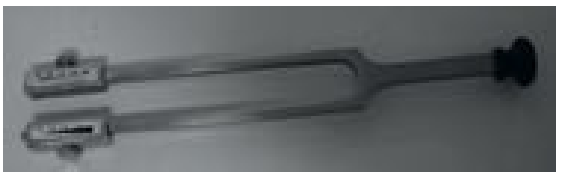


Figure C: Diapason gradué



Figure 7: Pieds de type ischémique



Figure 8: Gangrène sèche



Figure 9: Nécrose humide ischémique

Explorations non invasives

● Prise de pression de cheville : Le dépistage individuel de l'AOMI repose sur une évaluation clinique bien conduite et sur la mesure systématique de l'index de pression systolique (IPS) aux chevilles au moyen d'un appareil à effet Dopplerde poche. Un résultat < 0,90confirme l'artériopathie.

Cependant, cet index peut êtrefaussé, voire incalculable par la présence fréquente d'une médiacalcose**(figure 10)**

● Échodoppler artériel des membres inférieurs : C'est un examen non invasif, non iatrogène, mais opérateur dépendant.Il permet un bilan morphologique et hémodynamique complet : siège des lésions, étendue, ancienneté, degré de sténose, retentissement hémodynamiqued'aval,-calcifications.

Cet examen permet un bilan lésionnel précis de l'aorte abdominale, deslésions proximales et distales des artères des membres inférieurs. Il est indispensableque les trois axesartériels sous-gonaux soient décrits précisément-pourdétecter les lésions d'AOMIdiabétique.

● Mesure de la pression transcutanée en oxygène : Elle donne un élément pronostic de cicatrisation : un chiffre supérieur à30 mm Hg (et > 40 mm Hg jambes pendantes) laisse augurer de la capacité à cicatriser un trouble trophique, et un chiffreinférieur à 20 mmHgtémoigne d'uneischémieprobablement incompatible avecune cicatrisation du trouble trophiquesansrevascularisation.

La mesure n'est pas fiableen cas d'œdème ou d'inflammationlocale. En aucun cas, on ne doit tenir compte de la seule mesure de la TcPO2,sanstenir compte de l'aspect clinique, pour décider une amputation.

Explorations invasives

● Artériographie : reste l'examen de référence pour l'évaluation anatomique deslésions artérielles des membres inférieurs et pour discuter une revascularisatiun[36,37].

La numérisation des images au cours d'une artériographie fémorale permet unevisualisation satisfaisante des territoires les plus distaux (arcades plantaires)

La perméabilité des artères du pied étant un facteur essentiel du bon pronostic desrevascularisations des axes de jambes dans leur portion terminale.

Le risque principal de l'artériographie chez le diabétique est l'insuffisancerénale secondaire à l'injection d'un produit de contraste iode, qui est dix fois plusélevé que chez le non diabétique ceci explique aux recours à d'autres explorations moins invasives

● Angio-lRM :présente l'avantage de ne pas être vulnérante (absence decathétérisme artériel, absence d'injection de produit de contraste) et d'avoir unemeilleure sensibilité et une meilleure spécificité que l'artériographie conventionnelle. Cet examen remplace de plus en plus la place de l'artériographie

● Angioscanographie: Les nouveaux scanners multibarettespermettent d'obtenir des images très fiables mais elles nécessitent, comme l'artériographie,l'injection de produit de contraste iodé potentiellement allergisant et néphrotoxique.



Figure10: illustration de la meusure de l'IPS

MESURE DE L'INDEX DE PRESSION SYSTOLIQUE CHEVILLE-BRAS

- Prendre d'abord la pression au bras au stéthoscope (PAs/Pad) et au doppler (PAs).

- Mettre un brassard avec manchon de contre-pression autour de la jambe au I/3 inférieur, le bord distal du manchon affleurant les malléoles.

- Ausculter l'artère tibiale postérieure à l'aide d'un capteur Doppler de poche (8 à 10 MHz) en repérant le bruit pulsatile de l'artère.

- La sonde est inclinée de manière à respecter un angle de °45 à °60 avec l'axe présumé de l'artère examinée, et dirigée vers le haut de la jambe afin de repérer le flux artériel.

- Gonfler rapidement le brassard au-delà de la pression présumée.

- Dégonfler le brassard : la pression systolique lue sur le cadran du brassard il est recommandé de faire la moyenne de 2 ou 3 mesures successives.

Calcul de l'index de pression systolique cheville-bras :

IPS = pression systolique de cheville / pression systolique de bras = 2 décimales après la virgule

Si 0,90 < IPS < 1,30 : normal.

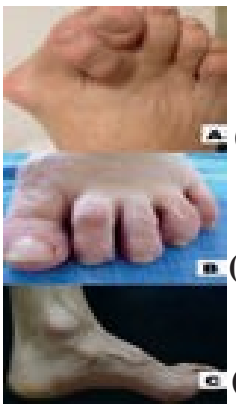
Si l'IPS > 1,30 : les artères sont incompressibles, l'IPS n'est pas fiable.

Si l'IPS < 0,90 : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

A-t-il des déformations des orteils, des pieds, des proéminences des têtes métatarsiennes,des kératoses (qui signent un trouble de la statique du pied) et des troubles de la marche ?

Ces déformations sont àl'origine d'hyperpression(plantaire) et de zones deconflits (faces latérales et dorsales des orteils) **Figure 11)**.

Il est capital que les pieds detout patient diabétique soientexaminés régulièrement, cequi n'est pas le cas actuellement,comme le confirmel'étudeENTRED [38]. Ce dépistage permet de grader le risque selon une classification proposée par le Groupe International de Travail sur le Pied Diabétique, et ainsi de définir une stratégie de prévention adaptée **(Tableau3)** [39].



(A) Hallux valgus

(B) Griffes d'orteils

(C) Pied creux

Figure11

Tableau 3: Gradation du risque et conduite à tenir

Grade 0 :	Absence de neuropathie sensitive	Examen **annuel** des pieds **Education générale** du patient
Grade 1 :	neuropathie sensitive isolée	Examen **biannuel** des pieds **Education ciblée** du patient
Grade 2 :	neuropathie et artériopathie et/ou déformations du pied	Examen des pieds **tous les 3 mois** **Education ciblée** du patient **Consultation podologique** spécialisée avec soins de pédicurie et podologies réguliers Si nécessaire, **prescription d'orthèses ou de chaussures adaptées**
Grade 3 :	antécédents d'amputation ou d 'ulcération ayant duré plus de 3 mois	Mêmes mesures que pour les grades 1 et 2. **Orientation pour bilan annuel vers une équipe spécialisée**

CONCLUSION

Le « Pied diabétique » : une approche multidisciplinaire

Le pied diabétique est donc une pathologie particulièrement complexe, à multiples facettes, intriquant à des degrés divers une atteinte nerveuse, une insuffisance artérielle, des anomalies biomécaniques et une infection.

La prise en charge impose une approche multidisciplinaire dont les objectifs sont l'éducation des patients et des soignants, le dépistage des sujets à risque, la mise en pratique des mesures préventives et l'organisation de soins efficaces en présence d'une plaie.

Cette équipe pluriprofessionnelle, regroupée le plus souvent dans une structure spécialisée, s'articule autour d'une coordination assurée le plus souvent par un diabétologue, endocrinologue ou médecin formé à cette pathologie.Elle est aussi composée :

-de spécialistes en infectiologie, en angiologie, en médecine physique ;

-d'un radiologue osseux et vasculaire interventionnel

-d'infirmières formées à l'éducation des patients et au traitement des plaies ;

-de chirurgiens orthopédistes, vasculaires et plasticiens ayant des compétences spécifiques dans la prise en charge des pieds diabétiques ;

-de podologues formés à la prise en charge des pieds diabétiques ;

Cette équipe de référence,située au sein d'une structure-hospitalière, doit collaborer avec les professionnels de santé de premier recours qui assurent le suivi à domicile des patients.Une communication efficace et formalisée entre tous les partenaires est indispensable.

Comme le souligne le documentde consensus du Groupe international de travail surle pied diabétique , "une stratégie comprenant prévention,éducation du patient et des équipes soignantes,traitement multidisciplinaire des ulcérations et surveillance attentive peut réduire les taux d'amputations chez le diabétique ". Le taux de réduction est de 49 à 85 % en fonction des études [39].

Certaines études ont déjàprouvé le bien-fondé d'unetelle approche [40-41]. ■

REFERENCES

1-ApquelvistJ.LarssonJ.Agarth CD. Long term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med 993: 223: 485 – 491.

2-BorssenB.TillS.SonksenP.Smith S. The épidemiology of foot lésions in diabetic Patients aged 15 – 50 years. Diabet Med 1990: 7: 438 – 444.

3-Boulton AJ .Kumar S.Asne H et Al. High prévalence of risk factors for foot ulcération in type 2 diabetic patients : a population based study ; Diabetologia 1992 : 35 (suppl 1) :AL58 .

4-Neil AW.ThomsonAV.Thorogood M. Diabetes in elderly: The oxford community diabetes study. Diabet Med 1989: 6: 608 – 613.

5-Nelsen O.BerggivstD.Lindhagen A. High prevalence of diabetes in chronic leg ulcer patients; A cross – sectional population study .Diabet Med: 1993: 10: 345 – 350.

6-SiitonenOI.NiskanenLK.LaaksoM.SiitonenJT.Pyorala K. Lower extremity amputations in diabetic and non diabetic patients .A population based study in Eastern Finland. Diabetes Care : 1993 :16: 16 – 20.

7-L.Monnier.JNBareon. Physiopathologie des lésions du pied diabétique. Le pied diabétique. MASSON: 1993: 14 – 22.

8-Boyko EJ .Stensel V.A prospective study of risks factors for diabetic foot ulcer. The beettle diabetic foot study Diabetes Care : 1999 : 22 : 1036 – 42.

9-Bertin E .Lentengger M. Physiopathologie du pied diabétique et ses complications. STV : 1999 : 1 : 30 – 37.

10-Ha Vang .Hevrtier A .Marti L.Grimaldi A. Pied diabétique ; EMC Endocrinologie Diabétologie : 10.366.L.20 : 1997 : 11p.

11-Carpentier B. Pradines S. Benhamou PY. Halimi S. Coûts de santé liés aux lésions du pied chez les diabétiques dans les pays développés .DiabeteMetab 2000: 26: 75 – 80.

12- Halimi S. Benhamou PY. Charbas H. Le coût du pied diabétique ; DiabeteMetab ; 1993 : 19: 518 – 522.

13- Holstein P. Ellitsgaard N. Bornefeldt . Olsen B. Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes . Diabetologia 2000; 43: 844 – 847.

14- Benotmane A. Diabetic foot lesions; etiologic and pronostic factors, DiabeteMet 2000.

15- Gangrène Diabétique : Analyse de 75 cas. A Benotmane .F.Ayad. XVI Congrès d'endocrinologie métabolique ; 25-26-OCT 1995.ALGER.

16- Le pied diabétique ; étude rétrospective chez 120 patients hospitalisés dans le Service de diabétologie CHU Mustapha. O.Touati .Ait Mesbah. XIII Congrès d'endocrinologie / métabolisme ; 24-25 Juin 1992.

17- Aspects évolutifs des lésions du pied diabétique. Z.Arbouche .B.Amini . XIII Congrès d'endocrinologie / métabolisme ; 24-25 Juin 1992.

18- Le pied diabétique : A propos de 88 cas à l'hôpital de Douera. S.Joukdar. XIII Congrès d'endocrin ologie / métabolisme ; 24-25 Juin 1992.

19- Les complications du pied diabétique : S.Mimouni .A.Boudiba. 1er Congrès Fédération Maghrébine d'endocrinologie diabétologie . Tunis ; 1-3 Avril 2004.

20- Le pied diabétique : Comparaison des résultats thérapeutiques de 2 périodes Consécutives 1989 – 1993 et 1994 – 1998. A.Benotmane. R.Faraoun. XX Congrès d'endocrinologie / métabolisme ; 22-23 mars 2000.

21- Gangrène gazeuse des membres inférieurs chez le diabétique. A propos de 13 cas. S.Aouiche. A.Boudiba ; XI Congrès National de Médecine et de Chirurgie. Juin 2000.

22- OstéoArthropathie Diabétique. S.Mimouni. A.Boudiba. XI Congrès National de Médecine et de Chirurgie. Juin 2000.

23- Ulcère de stress chez l'amputé diabétique. S.Belhous. A.Boudiba. XI Congrès National de Médecine et de Chirurgie. Juin 2000.

24- RithNajarian .Reiber.Prevention of foot problems in persons with diabetes.J FamPract 2000; 49 (11 suppl): 30 – 39. 5- New Guideline: set up efforts to prevent and treat diabetic foot disorders. dis Manager Advis 2001; 7: 9 – 13. 1.

25-Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes.JAMA 2005;293:217-28.

26- Fosse S, Jacqueminet SA, Duplan H, Hartemann-Heurtier A, Ha Van G, Grimaldi A, et al. Incidence et caractériqtiques des amputations des membres inférieurs chez les personnes diabétiques en France métropolitaine, 2003. Bull epidémiol Hebdo 2006;10:71-3.

27.Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic-somaticneuroparthies. Diabetes Care 2004;27:1458-86.

28-Anonymewww.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/diabetesucre.aspdiagnostic. [En ligne] www.caducee.net/-default.asp .Citation : 06 janvier 2011

29- Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, WolzM et all. Prevalence of lower without diabetes:1999-2000 national health and nutrition examination survey. Diabetes Care 2004;27:1591-7.

30- Becks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly caucasianpopulation:the Hoorn study. Diabetologia 1995;38:86-96.

31-Mellière D, Berrahal D, Desgranges P, Allaire E, Perlemuter L, et al. Influence of diabetes on revascularisationprocedures of the aorta and lower limb arteries: early results. Eur J VascEndovascSurg 1999;17:438-41.

32-Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML; Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. Diabetes Care 2001;24:290-5.

33- Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. Lancet 2005;366:2058-61.

34-Larsson J, Apelqvist J,Agardh C-D, et al. Decreasingincidence of major amputation indiabetic patients: a onsequence of a multidisciplinary foot care team approach? Diabet Med1995;12:770-6.

35- Connor H, Mahdi OZ.Repetitive ulceration in neuro pathic patients. Diabetes Metab Res Rev 2004;20:S23-8.

36- CATALANO C., FRAIOLI F., LAGHI A et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multi-detector row CT angiography.Radiology 2004

37-KREITNER KF., KALDEN P., NEUFANG A et al. Diabetes peripheral arterial occlusive disease: prospective comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional digital subtraction angiography. AM J Roentgenol 2000;174

38- www.invs.sante.fr/publications/entred/

39- International Working Groupon the Diabetic Foot. How to preventfoot problems.In: International Consensuson the Diabetic Foot.Amsterdam: 1999. www.diabetic-foot-consensus.com

40-Mayfield JA, Reiber GE,Sanders LJ, et al. Preventive footcare in people with diabetes.Diabetes Care 1998;21:2161-77.

41- Van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, et al.Reduction in diabetes-relatedlower-extremity amputations in theNetherlands: 1991-2000. DiabetesCare 2004;27:1042-6.

Manifestations oculaires du diabète

Z. Merad

Service d'Ophtalmologie,CHU Blida

INTRODUCTION

La maladie diabétique atteint plus de 400 millions d'individus dans le monde1 ce qui représente un individu sur 11. En Algérie on considère qu'environ 1/10 de la population a un diabète connu. Ce chiffre sans cesse croissant est lié à la mutation profonde de notre mode de vie et de notre alimentation. C'est une maladie cécitante si elle n'est pas prise en charge avant la survenue des complications oculaires.

Les atteintes oculaires du diabète sont multipolaires mais dominées par la rétinopathie diabétique (RD). C'est une cause majeure de cécité (20% entre 45 et 74 ans US2 ,3). Une enquête épidémiologique menée en 2009 par l'INSP et portant sur les causes de cécité en Algérie, retrouve un taux de2, 4% de diabète, avec une prévalence de RD de 2,9% qui augmente avec l'âge.

Les moyens diagnostics et thérapeutiques actuels permettent de réduire le taux de cécité et d'améliorer la vision en particulier chez les adultes en âge de travailler. Les principales formes de RD menaçant la vision sont la forme non proliférante sévère (RDNP), la forme proliférante(RDP) et la maculopathie diabétique (œdémateuse et/ou ischémique).

SIGNES CLINIQUES

Atteintes extra rétiniennes

Atteintes cornéo-conjonctivales : le patient diabétique a une susceptibilité aux infections plus élevée que dans une population non diabétique. La présence d'une blépharite, d'un orgelet, d'une kératite à répétition doit faire rechercher un diabète.

Troubles de la réfraction: dus à une diminution de l'indice de réfraction du cristallin par hyperhydratation. Il s'agit le plus souvent d'une de myopie transitoire avec un retour progressif à la vision initiale.

Cataracte: elle est plus précoce et plus fréquente que dans une population non diabéthéque. son extraction par phakoémulsification naicéssite l'identification et la prise en charge des facteurs de risque avant l'act chirurgical-cal. En effet malgré l'amélioration de la technique chirurgicale (phakoémulsification versus extraction manuelle) la récupération visuelle est conditionnée par une bonne gestion des facteurs systémiques et de la RD en préopératoire.

Neuropathie optique : à type de neuropathie ischémique antérieure aigue évoluant vers une atrophie optique ou de papillopathie diabétique dont l'évolution est favorable en 3 à 6 mois, conditionnée par l'amélioration e la glycémie.

Troubles oculomoteurs : à type de paralysies oculomotrices récidivantes et transitoires. la plus fréquente étant la Paralysie du VI

Atteinte rétinienne ou rétinopathie diabétique

C'est la localisation rétinienne de la microangiopathie diabétique. Il est important de souligner la discordance entre l'absence de signes fonctionnels et le degré de sévérité parfois élevé de la RD. Lorsqu'elle devient symptomatique le plus souvent le stade de l'atteinte est déjà très évolué. C'est pourquoi, seul le dépistage systématique de la RD, permet le diagnostic précoce et la prévention des complications graves responsables des formes cécitantes. Le diagnostic de la RD repose sur l'examen du fond d'œil complété par des photographies du fond d'œil.

Cet examen permet d'identifier les altérations microvasculaires du diabète:

les microanévrismes rétiniens sont les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD. Ils apparaissent sous forme de lésions punctiformes rouges de petite taille. l'augmentation du nombre des microanévrismes est un signe de progression de la RD.

les hémorragies rétiniennes punctiformes peuvent être associées aux microanévrismes.

les nodules cotonneux sont de petites zones blanches, d'infarctus localisé de la rétine interne. Ils siègent essentiellement au pôle postérieur du fond d'œil.

Tableau : Classification de la rétinopathie diabétique selon la classification de la Société francophone du diabète (SFD)		
RDNP	Pas de rétinopathie diabétique	
	RD non proliférante *minime*	quelques microanévrismes ou hémorragies punctiformes
	RD non proliférante *modérée*	par exclusion si ni RDNP minime ni RDNP sévère
	RD non proliférante *sévère* (ou *RD préproliférante*)	hémorragies rétiniennes dans les ٤ quadrants et/ou dilatations veineuses dans ٢ quadrants et/ou AMIR dans ١ quadrant
RDP	RDP proliférante *minime*	Néovaisseaux prerétiniens < ½ surface papillaire
	RDP proliférante *modérée*	Néovaisseaux prérétiniens + Néovaisseaux papillaires < ¼ surface
	RDP proliférante *sévère*	Néovaisseaux > ¼ surface papillaire
	RDP proliférante *compliquée*	hémorragie intravitréenne, décollement de rétine tractionnel, glaucome néo vasculaire
	Chaque stade peut être associé à la présence d'un œdème maculaire	

d'autres signes sont évocateurs d'ischémie rétinienne sévère compliquant la RD : les hémorragies intrarétinie nnes «en taches», et les hémorragies en flammèches.

Le degré et l'étendue de ces lésions permet la classification de la RD. Plusieurs classifications ont été proposées depuis celle d'Hirschberg en 1891 : Airlie House Classification, Diabetic Retinopathy Study (DRS). Early Treatment Diabetic Study (ETDRS). Actuellement on utilise les classifications simplifiées qui en découlent comme la Early Treatment Diabetic Rethinopaty Study (ETDRS) simplifiée, celle de l'académie américaine de l'ophtalmologie (AAO) ou celle de la Société Francophone du diabète (SFD), anciennement ALFEDIAM (voir tableau).

On distingue plusieurs stades de RD classés selon le degré de sévérité :

1.Pas de rétinopathie diabétique

2.Rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP, absence de néovaisseaux)

3.Rétinopathie diabétique proliférante (RD présence de néovaisseaux) dont la classification se fait selon la taille et la localisation des néovaisseaux.

L'œdème maculaire (OMD) peut survenir à tous les stades de la RD et fait l'objet d'une classification particulière en raison de ses caractères anatomiques et fonctionnels. Il est défini comme un épaississement rétinien du à l'accumulation de liquide dans l'espace extra cellulaire du tissu rétinien. L'OCT a permis une mesure objective de l'épaisseur rétinienne. Il est classé minime, modéré ou sévère, selon sa localisation par rapport au centre de la macula. Il est considéré comme sévère lorsqu'il atteint le centre de la macula.

Causes de baisse d'acuité visuelle sévère due à la rétinopthie diabétique: Maculopathie diabétique (œdème maculaire, exsudats lipidiques, ischémie maculaire), hémorragie intravitréenne, décollement de rétine par traction, glaucome néo vasculaire

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

La photographie du fond d'œil : c'est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi de la RD. Il permet d'avoir des photographies du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne. C'est un examen non invasif qui permet de visualiser les différents signes de la RD, et de les quantifier. Il sert aussi au dépistage de la RD.

Echographie en mode B : est utile chaque fois que le fond d'œil n'est pas accessible en cas de cataracte totale ou d'hémorragie du vitré massive empêchant l'examen du fond d'œil, pour dépister un éventuel décollement de rétine par traction.

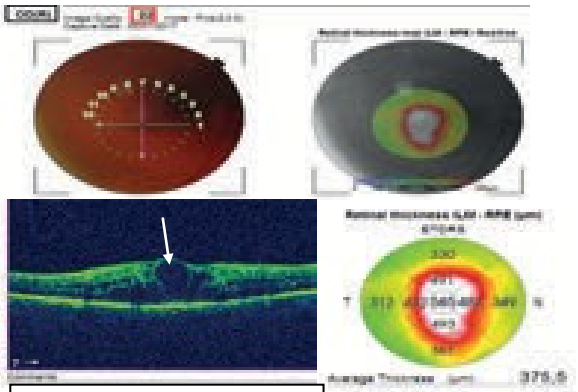
Angiographie rétinienne à la fluorescéine

L'angiographie en fluorescence n'est pas indispensable au diagnostic. Elle consiste, après injection de fluorescéine dans une veine du pli du coude, à observer et photographier grâce à des filtres appropriés le passage du colorant dans l'arbre vasculaire rétinien. La séquence angiographique permet d'apprécier la perfusion capillaire et donc l'étendue de l'ischémie rétinienne et de déceler une hyperperméabilité capillaire. Elle sert essentiellement au traitement par photocoagulation au laser des œdèmes maculaires.

Angiographie irienne à la fluorescéine

met en évidence une hyperperméabilité irienne ou rubéose irienne qui traduit une ischémie sévère de la périphérie rétinienne.

Optical Coherence Tomography (OCT) ou tomography en cohérence optique: décrite pour la premiere fois en 1991cette technique d'imagerie rétinienne non invasive permet d'obtenir des images de haute résolution des microstructures de la rétine et de l'interface vitréo-rétinienne. Les appareils de première génération-dits time-domain avaient une vitesse d'acquisition d'environ 250 à 400 A-scans. En 2006 est apparue la nouvelle



Œdème cystoïde avec logette centrale (flèche)

génération dite spectral-domain utilisant un spectromètre à la place d'un interféromètre. Cela a permis d'augmenter la vitesse d'acquisition de 25 000 à 75 000 A-scans avec moins d'artéfacts dus aux mouvements de l'œil.

Angiographie-OCT : commercialisée depuis 2014, cette nouvelle méthode non invasive permet une visualisation en 3D sans injection de colorant, de la maille capillaire rétinienne4. Elle permet d'imager le flux vasculaire rétinien. L'angio-OCT a mis en évidence une corrélation significative entre la densité vasculaire des réseaux superficiels et profonds et le stade de la rétinopathie diabétique5,6 : plus la rétinopathie diabétique est avancée plus les densités vasculaires sont diminuées. Cette technique d'imagerie est particulièrement intéressante dans le traitement des œdèmes maculaires des diabétiques. Apres régression post thérapeutique de l'œdème cette technique permet de mettre en évidence la persistance d'anomalies capillaires expliquant ainsi les récidives. A terme avec l'amélioration des angio-OCT, une soustraction automatique des effets masques dus aux logettes cystoïdes pourrait permettre une meilleure visualisation de la maille capillaire dans la maculopathie diabétique7, 8. La visualisation des zones d'ischémie et une étude plus précise de la densité capillaire pourraient avoir un intérêt pronostic dans la maculopathie diabétique.

TRAITEMENT

L'arsenal thérapeutique de la RD comprend : l'équilibre des facteurs systémiques, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes (IVT) d'anti Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) et de corticoïdes, la vitrectomie.

Equilibre glycémique

de grandes études comme le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) pour le diabète de type I aux Etats-Unis et la United Kingdom pour Prospective Diabetes Study (UKPDS) pour le diabète de type II, ont montré que les facteurs de risque majeurs de la RD sont le degréde sévérité et la durée de l'hyperglycémie. Une diminution de 10% de l'hémoglobine glyquée induit une chutee 45% du risque de progression de la RD. Ainsi l'équilibre glycémique est une priorité dans le traitement de la RD. Il doit être intensif et strict dans le type I selon le Rapport Cochrane (2014) avec un bénéfice au long cours. Pour le type II les recommandations du traitement initial sont un changement de comportement (alimentation, activité sportive et arrêt du tabac), et en cas de résultats insuffisants il faut associer les antidiabétiques oraux ou l'insuline.

Equilibre tensionnel

L'incidence de l'hypertension artérielle est trois fois plus élevée chez les diabétiques de type II que dans un groupe control. L'UKPDS recommande un control strict de la tension artérielle avec des chiffres < **150-85 mmhg**. L'American Health Institute Americain recommande les chiffres de **130-80 mm hg.**

Dyslipidémies

leur rôle est mal défini, cependant du fait de leur retentissement rénal et cardiovasculaire un traitement hypolipémiant est nécessaire. Les chiffres recommandés sont : LDL< 1g/l, triglycérides < 1,5g/l et HDL > 0, 4 g/l.

Photocoagulation au laser

Le traitement par laser a été pendant de nombreuses années le traitement de référence aussi bien de la RD que de l'OMD9. L'étude de l'ETDRS avait montré que le laser permettait de réduire de 50% la baisse d'acuité visuelle à 3 ans des yeux présentant un OMD « cliniquement significatif », c'est à dire menaçant ou atteignant le centre de la macula10. Récemment, le DRCR.Net a montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS11, 12, puisque environ 25% des yeux traités par laser ont présenté un gain de 2 lignes ou plus après 2 ans de suivi. Ses voies d'action sont multiples. Pour le traitement de la périphérie on pratique une panphotocoagulation et pour celui de l'OMD on dispose de deux stratégies : photocoagulation en GRID, et photocoagulation focale. Le traitement focal serait plus efficace sur le plan anatomique mais au final sans différence sur la vision.

Injections intravitréennes (IVT)

Les corticostéroïdes

La pathogénie de l'OMD fait intervenir de nombreux facteurs : facteur de croissance VGEF-A, facteurs pro-inflammatoires (IL6, ICAM, TNF-α). Le mécanisme d'action des corticoïdes dans l'OMD est multifactoriel : anti-inflammatoire anti-apoptotique anti-œdémateuse et anti-angiogénique 13. Les CTC permettent de stabiliser la BHR interne. Leurs propriétés anti-inflammatoires diminuent la perméabilité vasculaire14, 15,16. Leur efficacité est actuellement prouvée17, 18,19 et le bénéfice de leur action se traduit par une diminution de l'épaisseur centrale maculaire (OCT) 1h après l'IVT.

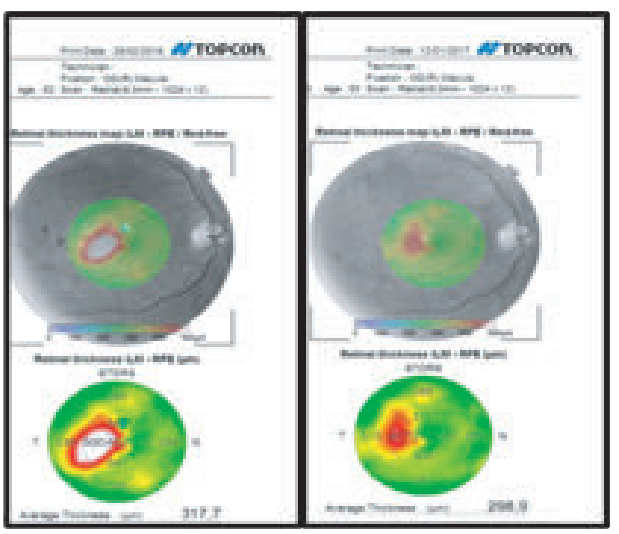
Actuellement 3 molécules sont utilisées en IVT : la Triamcinolone, la Dexaméthasone et la Fluocinolone.

Deux corticoïdes ont une AMM pour le traitement de l'OMD : l'Ozurdex® (implant de Dexaméthasone

biodégradable) et l'Iluvien ® (acétonide de fluocinolone) 20.
-L'Iluvien® est un implant non biodégradable de 190 µ d'acétonide de fluocinolone, injecté dans la cavité vitréenne il permet la délivrance progressive de la fluocinolone sur une durée de 36 mois.
-L'Ozurdex® est un implant biodégradable, contenant 700 µg de Dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.
La triamcinolone est utilisée hors AMM sous forme de suspension à la dose de 4mg. Leur indication doit tenir compte de leurs effets secondaires essentiellement la survenue d'une cataracte et d'une hypertonie oculaire.

Les ANTI VEGF

Ils sont utilisés pour leur action angiogenique. Ils diminuent la perméabilité vasculaire et l'apparition des néovaisseaux21, 22,23.
Trois médicaments dirigés contre le VEGF à usage intravitréen sont actuellement d'usage courant et font l'objet de multiples études .Deux d'entre eux, le Ranibizumab (Lucentis®) et l'Aflibercept (Eyléa®) bénéfi cient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'œdème maculaire du diabétique .Le troisième Bevacizumab (Avastin®) est largement diffusé, mais n'a pas reçu d'AMM, son utilisation est hors AMM ou «off label», mais son cout largement inferieur a celui des deux autres explique l'engouement qu'a suscité cette molécule.
Le traitement par injection intravitréenne d'ANTI-VEGF a démontré son efficacité Ces bénéfices indéniables ont pour contrepartie des contraintes nouvelles : pour les patients liés à la fréquence des injections ; mais également pour les praticiens, les nouveaux traitements nous obligent, en effet, à repenser nos indications thérapeutiques, à redéfinir nos critères de surveillance et nous imposent des règles de bonne pratique dans la réalisation de l'injection. La survenue d'effets secondaires systémiques, et le taux de complications oculaires est très faible, cependant leurs indications doit tenir compte des effets systémiques principalement cardiovasculaires.



OMD traité par IVT d'Anti-VEGF. Réduction de l'epaisseur maculaire centrale: 432µ à 293µ

La vitrectomie

Elle est pratiquée en cas d'hémorragie massive de la cavité vitréenne ou de décollement de rétine tractionnel qui est une complication sévère de la RDP. C'est le traitement de choix des œdèmes maculaires par traction vitréo-rétinienne. Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique anatomique voire fonctionnel de la vitrectomie en cas d'OMD associée à une traction vitréo-maculaire isolée24, 25,26. Dans le cas ou une membrane épimaculaire épaisse et rétractile est associée à l'OMD tractionnel les résultats de la vitrectomie ne sont pas probants.

CONCLUSION

La rétinopathie diabétique (RD), complication microvasculaire du diabète, reste une cause importante de malvoyance. Elle représente 2,4% des cécités en Algérie et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans dans l'ensemble des pays industrialisés. Cette évolution handicapante est due à la prise en charge souvent trop tardive de cette affection. En effet, la RD est une affection silencieuse pendant de nombreuses années ; elle ne devient symptomatique qu'au stade de complications. Seul le dépistage systématique permet un diagnostic précoce, et un traitement des lésions avant leur évolution vers les formes cécitantes. ■

RÉFÉRENCES

1.Will S et al. Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2002 and projections for 2030. Diabetes Care, 2004, 27 : 1047-1053
2.Plamberg PF. Diabetes. 1977
3.WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy)instauréeen 1980
4.Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients : S.Agemy, N. Scripsema and al. Retina nov 2015
5.Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy : T. Hwang and al. Retina nov 2015
6.Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography : A. Couturier, V. Mané and al Retina nov 2015
7.New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography. S. Bonnin, V. Mané and al . Retina nov 2015
8.Image artifacts in optical coherence tomography angiography R. Spaide and al. Retina nov 2015
9.OphtalmicSurgery and Lasers. 1997
10.UKPDS 38 BMJ : 1998. 703-713
11.photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophtalmol 1985. 103:1796-1806
12.Elman MJ Aiello LP Beck RW Bressler NM Bressler SB et al. randomized trial evaluating plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010 Jun; 117(6)
13.Golan S, Lowenstein A. Steroids and the management of macular edema.ophtalmologica 2010;224:31-40
14.T. Yilmaz / j.ophtha.2009.02.002
15.Ophthalmology nov 2009
16.Ockrim ZK et al. Intravitreal Triamcinolone versus laser photocagulation for persistent diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 2008;92:795-9
17.JB Jonas et al. Br J Ophthalmol 2005;89:81-86
18.CH Park et al. Am J Ophthalmol 2003;136:419-25
19.N.Miyamoto et al. Ophtalmology nov.2006;113:2048-53
20.GJ Jaffe et al safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinoloneacetonide sustained delivery. Ophtalmology, 2000;107:2024-33
21.Aiello LP et al.NEngl J Med .1994;331:1480-1487.
22.Boyd SR et al . Arch ophthalmol.2002 ;120:1644-1650.
23.Michaelides M. et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema. Ophtalmology, 2010;117:1078-1086
24.T. Ikeda et al. Br J Ophthalmol 1999;83:12-14
25.P Massin Am J Ophthalmol . 2003;135:169-77
26.SP Shah Br J Ophthalmol 2003;87:24-27

LANTUS insuline glargine

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

Lantus SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré rempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 100 unités d'insuline glargine (équivalent à 3,64 mg). Chaque stylo contient 3 ml de solution injectable, correspondant à 300 unités.
L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant sur Escherichia coli.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable. Solution limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Lantus contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée. Lantus doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour.
Le schéma posologique de Lantus (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Lantus peut également être associé à des antidiabétiques actifs par voie orale. L'activité de ce médicament est exprimée en unités, ces unités sont spécifiques à Lantus et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Sujet âgé (≥ 65 ans)
Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

Insuffisance rénale
Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Insuffisance hépatique
Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans (voir rubrique 5.1). Lantus n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans.

Transition d'autres insulines à Lantus

Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Lantus, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologie des antidiabétiques oraux associés).
Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne de Lantus doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30 % durant les premières semaines de traitement.
Durant les premières semaines, cette réduction doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation de l'insuline couvrant les repas, après cette période le traitement devra être ajusté individuellement.
Comme avec d'autres analogues de l'insuline, les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Lantus.
Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.
En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Lantus est administé par voie sous-cutanée.
Lantus ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Lantus dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère.
On n'a pas observé de différences cliniques notables sur le plan des taux sériques d'insuline et de glucose, suivant que Lantus est administré dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre.
Il ne faut ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effetm de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation.
Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Lantus n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse.
Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier le respect par le patient du traitement prescrit, les sites et les techniques d'injection et l'ensemble des autres facteurs susceptibles d'augmenter la tendance à l'hyper- ou l'hypoglycémie, avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.
Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (régulière, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation de la dose.
L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie (voir rubrique 4.8).

Hypoglycémie

Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma thérapeutique. En raison d'un apport soutenu en insuline basale avec Lantus, on peut s'attendre à une diminution des hypoglycémies nocturnes et à une augmentation des hypoglycémies de début de journée.
Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose serrée des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).
Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, à savoir :

- chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré,
- en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie,
- chez les patients âgés,
- après passage d'une insuline animale à une insuline humaine
- en cas de neuropathie végétative,
- chez les patients diabétiques de longue date,
- chez les patients présentant des troubles psychiatriques,
- chez les patients recevant en même temps certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.
L'effet prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané peut retarder la récupération d'une hypoglycémie.
Si le taux d'hémoglobine glycosylée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée.
Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il est essentiel que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteu rs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique. Ces facteurs sont les suivants :

- changement de zone d'injection,
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple, après élimination des facteurs de stress),
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé,
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée),
- écarts de régime,
- omission de repas,
- prise d'alcool,
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale),
- administration conjointe de certains autres médicaments.

Maladies intercurrentes

Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines et souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients diabétiques de type 1 doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides, même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements etc. Ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline.

Manipulation du stylo

Les Instructions d'Utilisation mentionnées dans la notice doivent être lues avec attention avant toute utilisation de SoloStar. SoloStar doit être utilisé tel que recommandé dans ces instructions d'utilisation (voir rubrique 6.6).

Erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action rapide, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glargine.
L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines.

Association de Lantus avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Lantus avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'oedème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres

Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline glargine.
Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides.
Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les oestrogènes et progestatifs, les phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques [par exemple épinéphrine (adrénaline), salbutamol, terbutaline], les hormones thyroïdiennes, les antipsychotiques atypiques (par exemple clozapine et olanzapine) et les inhibiteurs de protéase.
Les bêta-bloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.
D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet indésirable spécifique de l'insuline glargine sur la grossesse ni aucun effet malformatif ni toxique spécifique pour le foetus ou le nouveau-né de l'insuline glargine.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.
La prescription de Lantus peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.
En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse pour prévenir des effets indésirables associés à l'hyperglycémie. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le deuxième et le troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable.

Allaitement

On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline glargine ingérée chez le nouveau-né· le nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'insuline glargine, comme tout peptide, est digérée en acides aminés au niveau gastro-intestinal.
Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

Fécondité
Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet délétère direct sur la fécondité.

4.7. Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser les machines

La capacité des patients à se concentrer et à réagir peut être diminuée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).
Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. L'opportunité de conduire une voiture ou d'utiliser une machine doit être évaluée dans de telles circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins.
Tableau reprenant la liste des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : <1/10 000).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Description des effets indésirables susmentionnés
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.
Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués.
Affections du système immunitaire
Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un oedème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc et peuvent menacer le pronostic vital.
L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans les études cliniques, la fréquence des anticorps provoquant une réaction croisée avec l'insuline humaine et l'insuline glargine a été identique dans les groupes traités par l'insuline NPH et par l'insuline glargine.
Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie.
Affections oculaires
Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une altération temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin. Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. Une hypoglycémie sévère risque de provoquer une amaurose transitoire chez les patients atteints de rétinopathie proliférante, en particulier si celle-ci n'a pas été traitée par photocoagulation.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Comme avec toute insulinothérapie, une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
De telles réactions comprennent rougeur, douleur, prurit, urticaire, tuméfaction ou inflammation. La plupart des réactions mineures à l'insuline au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.
Dans de rares cas, l'insuline peut provoquer une rétention sodée et un oedème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive. Population pédiatrique
D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) et chez les adultes.
Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) que chez les adultes.
Chez les enfants de moins de 2 ans, il n'y a pas de données de tolérance issues d'étude clinique.

4.9. Surdosage

Symptômes
Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.
Conduite à tenir
On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament, le régime ou l'activité physique.
Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Etant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

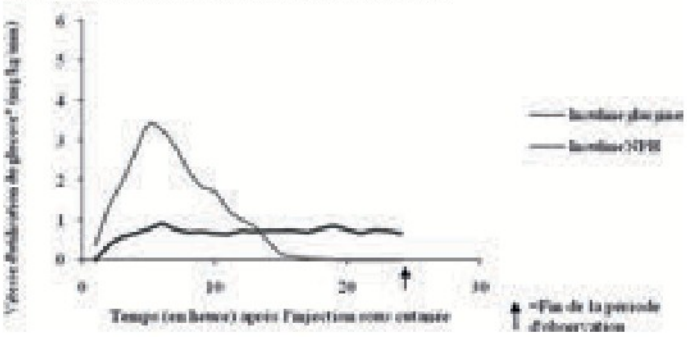
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action.
Code ATC : A10A E04.
Mécanisme d'action
soluble au pH acide de la solution injectable de Lantus (pH 4). Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration/temps est régulière, sans pics, prévisible, et la durée d'action est prolongée. L'insuline glargine est métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2 (voir section 5.2).
Fixation au récepteur de l'insuline : des études in vitro indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour le récepteur de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine.
Fixation au récepteur de l'IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 humain est environ 5 à 8 fois plus grande que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1), tandis que M1 et M2 se fixent au récepteur de l'IGF-1 avec une affinité légèrement plus faible que celle de l'insuline humaine.
La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (prolifération) par le récepteur de l'IGF-1. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogénique (prolifération), mais les concentrations thérapeutiques observées lors de traitement par insuline, notamment lors de traitement par Lantus, sont considérablement plus faibles que les concentrations pharmacologiques nécessaires pour activer la voie de l'IGF-1.
Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analo gues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

Classes de systèmes d'organes MedDra	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire				Réactions Allergiques	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie				
Affections du système nerveux					Dysgueusie
Affections oculaires				Altération de la vision Rétinopathie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Lipoatrophie	Lipoatrophie		
Affections musculo-squelletiques et systémiques					Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection		Œdème	

Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine.



*déterminée par la quantité de glucose perfusée pour maintenir une glycémie constante (valeurs moyennes horaires)
Cet effet plus prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané est directement lié au fait que la résorption de cette insuline est plus lente. En conséquence, une seule administration par jour suffit. Le profil d'action de l'insuline et des analogues de l'insuline tels que l'insuline glargine peut varier considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet .
Dans une étude clinique, les symptômes d'hypoglycémie et des réponses hormonales compensatrices ont été identiques après l'administration intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine, tant chez des volontaires sains que chez des patients atteints de diabète de type 1.
Les effets de l'insuline glargine (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude en ouvert contrôlée versus NPH (administré 2 fois par jour) chez 1024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a été recherchée par photographie du fond d'oeil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand l'insuline glargine a été comparée à l'insuline NPH.
ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) a été une étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel 2x2, conduite chez 12 537 patients à haut risque cardiovasculaire (CV) présentant soit une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose (12% des patients), soit un diabète de type 2 traité par zéro ou un antidiabétique oral (88% des patients). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de l'insuline glargine (n=6264), titrée de manière à atteindre une glycémie à jeun ≤95 mg/dL (5,3 mmol/L), soit un traitement standard (n=6273).
Le premier co-critère principal d'efficacité a été le temps jusqu'à la survenue d'un premier événement à type de décès d'origine CV, ou d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. Le second co-critère principal a été le temps jusqu'à la survenue de l'un des évènements du premier co-critère principal, ou d'une procédure de revascularisation (coronarienne, carotidienne ou périphérique), ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
Les critères secondaires d'efficacité ont inclus la mortalité toutes causes confondues et un critère composite d'atteintes microvasculaires.
L'insuline glargine n'a pas altéré le risque relatif de morbidité et de mortalité CV comparativement au traitement standard. Aucune différence n'a été observée entre l'insuline glargine et le traitement standard pour les deux co-critères principaux d'efficacité, ni pour chacun des évènements évalué isolément dans ces deux critères, ni pour toutes les causes de mortalité, ni pour les atteintes microvasculaires.
La dose moyenne d'insuline glargine à la fin de l'étude a été de 0,42 U/kg. La valeur médiane de l'HbA_{1c} a été de 6,4% à l'inclusion, puis cette valeur sous traitement a été comprise entre 5,9% et 6,4% dans le groupe insuline glargine et entre 6,2% et 6.6% dans le groupe traitement standard pendant toute la durée du suivi.
Les taux d'hypoglycémie sévère (nombre de patients pour 100 patients par année d'exposition) ont été de 1,05 dans le groupe insuline glargine et de 0,30 dans le groupe traitement standard ; les taux d'hypoglycémie non sévère confirmée ont été de 7,71 dans le groupe insuline glargine et de 2,44 dans le groupe traitement standard. Au cours de cette étude de 6 ans, 42% des patients du groupe insuline glargine n'ont jamais présenté d'hypoglycémie.
Lors de la dernière visite de suivi, il y a eu une augmentation moyenne du poids corporel de 1,4 kg dans le groupe insuline glargine et une diminution moyenne de 0,8 kg dans le groupe traitement standard.
Population pédiatrique
Dans une étude clinique randomisée contrôlée, des enfants et des adolescents (6-15 ans)

diabétiques de type 1 (n = 349) ont été traités pendant 28 semaines par un schéma de type basal/bolus, avec une insuline rapide humaine avant chaque repas. L'insuline glargine était administrée une fois par jour au coucher et l'insuline NPH humaine était administrée une ou deux fois par jour. Les effets sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant la glycémie à jeun a plus diminué par rapport à sa valeur initiale avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Il y a eu aussi moins d'hypoglycémies sévères avec l'insuline glargine. Cent quarante-trois des patients traités par l'insuline glargine dans cette étude ont continué leur traitement par insuline glargine lors d'une extension non contrôlée de l'étude, avec une durée moyenne de suivi de 2 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été repéré durant l'extension du traitement par insuline glargine.

Une étude en cross-over chez 26 adolescents diabétiques de type 1 âgés de 12 à 18 ans comparant l'insuline glargine avec de l'insuline lispro à l'insuline NPH avec de l'insuline rapide humaine (chaque traitement étant administré pendant 16 semaines dans un ordre aléatoire) a également été menée. Comme dans l'étude pédiatrique décrite ci-dessus, la réduction de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale a été plus importante avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH.

Les variations d'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant les valeurs glycémiques enregistrées durant la nuit ont été significativement plus élevées dans le groupe insuline glargine/insuline lispro que dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine, avec un nadir moyen de 5,4 mmol/L contre 4,1 mmol/L. En conséquence, les incidences des hypoglycémies nocturnes ont été de 32 % dans le groupe insuline glargine/insuline lispro contre 52 % dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine.

Une étude de 24 semaines en groupes parallèles a été menée chez 125 enfants diabétiques de type 1
âgés de 2 à 6 ans, comparant l'insuline glargine, une fois par jour le matin, à l'insuline NPH, une ou deux fois par jour, administrées en insuline basale. Les deux groupes ont reçu des bolus d'insuline avant les repas.

L'objectif principal visant à démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à la NPH sur les hypoglycémies totales n'a pas été atteint et le nombre d'événements hypoglycémiques a eu tendance à être plus élevé avec l'insuline glargine [rapport des taux d'hypoglycémies insuline glargine / NPH = 1,18 (IC 95% : 0,97-1,44)].

Les variations de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette étude.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets sains comme chez des diabétiques, l'analyse des concentrations sériques d'insuline a montré que la résorption de l'insuline glargine était plus lente et beaucoup plus prolongée que celle de l'insuline NPH humaine et qu'il n'y avait pas de pic après injection sous-cutanée d'insuline glargine. Autrement dit, les concentrations étaient conformes au déroulement chronologique de l'activité pharmacodynamique de l'insuline glargine. La figure ci-dessus permet de comparer le profil de l'activité de l'insuline glargine et de l'insuline NPH en fonction du temps.

L'insuline glargine administrée une fois par jour atteindra « l'état d'équilibre » en 2 à 4 jours après la première injection.

Après administration intraveineuse, les demi-vies d'élimination apparentes de l'insuline glargine et de l'insuline humaine sont comparables.

Chez l'homme, l'insuline glargine est partiellement dégradée d ans le tissu sous-cutané, au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta; cette dégradation donne naissance à deux métabolites actifs, la 21A-Gly-insuline et la 21A-Gly-des-30B-Thr -insuline. On trouve aussi de l'insuline glargine inchangée et des produits de dégradation dans le plasma.

Dans les études cliniques, les analyses de sous-groupes (selon l'âge et le sexe) ne montrent aucune différence, en termes de tolérance ou d'efficacité, entre l'ensemble de la population étudiée et les différents sous-groupes de patients traités par l'insuline glargine.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 ans à moins de 6 ans a été évaluée dans une étude clinique (voir rubrique 5.1). Les concentrations plasmatiques de l'insuline glargine et de ses principaux métabolites M1 et M2 à l'état d'équilibre ont été mesurées chez des enfants traités par l'insuline glargine. Elles ont montré un profil similaire à celui des adultes, et n'ont fourni aucune preuve d'accumulation de l'insuline glargine ou de ses métabolites à long terme.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Lise des excipients

- Chlorure de zinc,
- métacrésol,
- glycérol,
- hydroxyde de sodium,
- eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation des stylos après la première utilisation du stylo

Ce médicament peut être conservé jusqu'à 4 semaines maximum, à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Ne pas conserver les stylos en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de protéger de la lumière.

6.4. Précautions particulières de conservation

Stylos avant utilisation

A conserver auréfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Ne pas mettre Lantus à côté du compartiment congélateur ou d'une poche de congélation.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Stylos en cours d'utilisation

Pour les précautions de conservations, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu du récipient

Solution en cartouche de 3 ml (en verre incolore de type 1), avec un piston noir (en caoutchouc bromobutyl) et un sertissage (en aluminium) avec un bouchon (en caoutchouc bromobutyl ou bromobutyl laminé polyisoprène). La cartouche est scellée dans un stylo injecteur jetable. Les aiguilles ne sont pas fournies.

Boîte de 5 stylos.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Examiner la cartouche avant l'emploi. Ne l'utiliser que si la solution est limpide, incolore, sans particules solides visibles et a l'aspect de l'eau. Lantus est une solution, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant l'emploi.

Lantus ne doit ni être mélangé avec une autre insuline ni dilué. Le mélange ou la dilution peuvent changer sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation.

Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être jetés de manière appropriée.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines (voir rubrique 4.4).

6.7 Mode d'emploi

Manipulation du stylo

Il doit être conseillé aux patients de lire avec attention les instructions d'utilisation mentionnées dans la notice avant toute utilisation de SoloStar.



Informations importantes pour l'utilisation de SoloStar :

Avant chaque utilisation, une aiguille neuve doit toujours être soigneusement fixée et un test de sécurité doit être effectué. Seules des aiguilles compatibles avec SoloStar doivent être utilisées.

Prendre des précautions particulières afin d'éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille et tout risque de transmission infectieuse.

SoloStar ne doit jamais être utilisé s'il est endommagé ou si le patient n'est pas certain qu'il fonctionne correctement.

Le patient doit toujours disposer d'un SoloStar de rechange au cas où le SoloStar serait égaré ou endommagé.

Conditions de conservation

Se reporter à la rubrique 6.4 de ce RCP pour connaître les conditions de conservation de SoloStar.

Si SoloStar est conservé dans un endroit frais, il doit être sorti 1 à 2 heures avant l'injection afin de le réchauffer. L'injection d'une insuline qui n'est pas à température ambiante est plus douloureuse.

Un SoloStar usagé doit être éliminé comme recommandé par vos autorités locales.

Entretien

SoloStar doit être protégé de la poussière et de la saleté.

L'extérieur du SoloStar peut être nettoyé en l'essuyant à l'aide d'un linge humide.

Le stylo ne doit pas être trempé, ni lavé ou lubrifié car cela risquerait de l'endommager.

SoloStar a été conçu pour fonctionner avec précision et en toute sécurité. Il doit être manipulé avec précaution. Le patient doit éviter les situations où SoloStar pourrait être endommagé. Si le patient pense que le SoloStar est endommagé, il doit en utiliser un nouveau.

Etape 1. Vérification de l'insuline

Vérifier l'étiquette du stylo afin de vous assurer qu'il contient la bonne insuline. Le stylo Lantus SoloStar est gris avec un bouton d'injection violet. Après avoir retiré le capuchon du stylo, examiner également l'apparence de l'insuline : elle doit être limpide, incolore, sans particules solides visibles et avoir l'aspect de l'eau.

Etape 2. Fixation de l'aiguille

N'utiliser que des aiguilles approuvées pour être utilisées avec SoloStar.

Utiliser toujours une aiguille neuve stérile avant chaque injection. Après avoir retiré le capuchon, l'aiguille doit être soigneusement fixée de façon bien droite sur le stylo.

Etape 3. Effectuer un test de sécurité

Avant chaque injection un test de sécurité doit être effectué afin de s'assurer que le stylo et l'aiguille fonctionnent correctement et pour éliminer les bulles d'air.

Une dose de 2 unités doit être sélectionnée.

Retirer les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille.

Tout en maintenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, tapoter doucement le réservoir à insuline avec le doigt afin que toute éventuelle bulle d'air remonte vers l'aiguille.

Appuyer alors à fond sur le bouton d'injection.

Si l'insuline a été expulsée à l'extrémité de l'aiguille, alors le stylo et l'aiguille fonctionnent correctement.

Si aucune insuline n'apparaît à l'extrémité de l'aiguille, répéter l'étape 3 jusqu'à ce que de l'insuline apparaisse à l'extrémité de l'aiguille.

Etape 4. Réglage de la dose

La sélection de la dose s'effectue par intervalles de 1 unité, d'un minimum de 1 unité à un maximum de 80 unités. Si une dose supérieure à 80 unités est nécessaire, elle devra être administrée en deux ou plus de deux injections.

Après avoir effectué le test de sécurité, le chiffre "0" doit apparaître sur la fenêtre d'affichage de la dose. La dose peut alors être sélectionnée.

Etape 5. Injection de la dose

Le patient doit être éduqué sur les techniques d'injection par son professionnel de santé.

L'aiguille doit être introduite dans la peau.

Le bouton d'injection doit être enfoncé à fond. Le bouton d'injection doit ensuite être maintenu enfoncé pendant 10 secondes avant de retirer l'aiguille. Ceci garantit que la dose entière a été injectée.

Etape 6. Retrait et élimination de l'aiguille

Après chaque injection, l'aiguille doit toujours être retirée et éliminée. Cette mesure préviendra tout risque de contamination et/ou d'infection, d'entrée d'air dans le réservoir à insuline et de fuite d'insuline. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées.

Prendre des précautions particulières concernant le retrait et l'élimination de l'aiguille. Les mesures de sécurité recommandées pour le retrait et l'élimination des aiguilles doivent être suivies afin de réduire le risque de blessure accidentelle avec l'aiguille et la transmission de maladies infectieuses.

Le capuchon du stylo doit être replacé sur le stylo.

7.CONDITIONS DE DELIVRANCE

Liste II

8. PRESENTATION

Boîte de 5 stylos

9. NUMERO DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

09/14B215/376

10. TITULAIRE DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

11. DATE DE MISE A JOUR

06/2015

1- Si vous avez des questions sur un de nos produits, contactez-nous à l'adresse suivante : Infomed-dz@sanofi.com

2- Si vous souhaitez signaler un effet indésirable, contactez-nous à l'adresse suivante : pharmacovigilance-dz@sanofi.com ou par fax au 023 53 11 63.

Diabète et Grossesse

H.Benabdelouahab , Mimouni

Service d'Endocrinologie & Maladies métaboliques, Centre Pierre et Marie Curie, Alger

RESUMÉ

L'intitulé (diabète et grossesse) recouvre deux entités, bien différentes, qui sont le diabète préexistant à la grossesse et le diabète gestationnel. La survenue d'une grossesse en cas de diabète pré gestationnel comporte de nombreux risques materno-fœtaux. Le diabète gestationnel est le plus souvent détecté en fin de grossesse et pose des problèmes de stratégies de dépistage et la rapidité de la mise en œuvre de la prise en charge.

INTRODUCTION

Le projet d'une grossesse normale est devenu réaliste pour la majorité des femmes qui ont un diabète.
La survenue d'une grossesse chez la femme diabétique comporte cependant de nombreux risques materno-fœtaux, pour la plus part de ces derniers il existe un continuum de risque corrélé à l'hyperglycémie maternelle.
La fréquence des malformations est augmentée par l'hyperglycémie et ne peut être réduite que par une programmation métabolique stricte de la grossesse.

PHYSIOPATHOLOGIE

Glycorégulation chez la femme enceinte non diabétique

La femme enceinte est soumise à des bouleversements métaboliques et hormonaux nécessaires afin d'assurer les besoins nutritionnels du fœtus.
Dans les premières semaines de la grossesse, la sensibilité à l'insuline est légèrement augmentée et entraine une diminution progressive de la glycémie à jeun maternelle et l'apparition d'une cétose de jeûne. A partir de 2 eme trimestre s'installe un état d'insulinorésistance materne modérée. Cette insulinorésistance est attribuée à l'élévation des hormones placentaires, les stéroïdes sexuels et du cortisol si la fonction pancréatique est normale , une adaptation se fait avec un hyperinsulinisme réactionnel permettant le maintien de l'euglycémi

Glycorégulation chez la femme diabétique enceinte

Dans les premières semaines de la grossesse les besoins en insuline peuvent transitoirement baisser, à partir du 2 eme trimestre, les besoins s'élèvent (maximum situé vers 30-34 SA) on observe ensuite une stabilisation jusqu'à l'accouchement puis un rapide retour à la normale.

Embryo-fœtopathies diabétique

Elle regroupe l'ensemble des conséquences pour l'enfant des désordres liés au diabète(1) :

Avortements spontanés précoces

Certains sont liés à des malformations létales.
Le diabète mal équilibré peut être associé à des avortements spontanés à répétition(2).

Malformations

IL n y'a pas de malformation spécifique du diabète, tous les systèmes peuvent être concernés.
Le risque est majeur lorsque le diabète est pré gestationnel, cependant, on observe aussi un risque malformatif accru dans d'autres situations, notamment en cas d'obésité maternelle(3) .
La fréquence des malformations dépend de la qualité de l'équilibre glycémique au cours de l'embryogénèse.

Souffrance fœtale

Elle est liée aux désordres métaboliques maternelle et aux atteintes vasculaires (toxémie gravidique) avec risque d'hypotrophie fœtale voir une souffrance aigue imposant une extraction prématurée.

Macrosomie

L'étude HAPO a montré une corrélation linéaire entre la glycémie maternelle et l'augmentation du poids de naissance(4), avec risque de dystocie des épaules et de cardiomyopathie hypertrophique.

Prématurité, hypotrophie

Le risque dépend de l'état vasculaire de la mère(l'hyper tension artérielle).

Détresse respiratoire

Elle est liée à un retard de maturation du surfactant pulmonaire du fait de l'hyperinsulinisme fœtal et de la prématurité.

Troubles métaboliques néonataux

Les hypoglycémies néonatales,hypocalcémie,polyglobulie,hyper bilirubinémie.Mortalité périnatale.

DIABÈTE PRÉEXISTANT À LA GROSSESSE

La prise en charge a pour but d'optimiser l'équilibre diabétique de la patiente depuis le projet de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

Risque de la grossesse chez la femme diabétique

Instabilité métabolique

Premier trimestre : tendance à l'hypoglycémie favorisée par un diabète ancien instable avant la grossesse et la diminution physiologique de la glycémie pendant la grossesse.

Deuxième trimestre :Une résistance à l'insuline s'installe, le risque d'acidocétose s'élève d'où la nécessité d'augmenter les doses d'insuline.

Troisième trimestre : Les besoins en insuline continuent d'augmenter jusqu'à la 33-34 SA, le risque d'acidocétose est élevé et peut être majorépar l'introductiondecorticoïdes et les B2 mimétiques en cas de menace d'accouchement prématuré.

Accouchement : les besoins en insuline chutent avec risque d'hypoglycémie en post-partum.

Les complications dégénératives

Rétinopathie

La grossesse augmente le risque de survenue et d'aggravation de la rétinopathie.Les formes sévères prolifératives peuvent évoluer avec risque d'hémorragie du vitré. Il faut donc prévenir ce risque par une photocoagulation préconceptionnelle, le recours au laser pendant la grossesse est possible.

Néphropathie

La grossesse ne semble pas accélérer l'évolution de la néphropathie diabétique mais l'existence de cette dernière est très péjoratif pour le pronostic fœtal (pré éclampsie, RCIU…),ce qui incite à conseiller aux femmes diabétiques d'entreprendre leur grossesse assez tôt.

Macroangiopathie

Une coronaropathie non revascularisée est une contre indication à la grossesse, cette dernière pouvant conduire à la mort maternelle.

Prise en charge préconceptionnelle

Lorsque le projet de grossesse se précise, la programmation de la grossesse comporte plusieurs aspects :

Préciser le risque médical de la grossesse

La durée du diabète, le type de diabète, la qualité de l'équilibre, le statut ophtalmologique, la fonction rénalel'état coronarien et les facteurs de risque obstétrical

Prévenir les complications

Optimisation de l'équilibre glycémique et supplémentation en acide folique pour diminuer le risque malformatif. Traitement par Aspirine à dose anti-agrégantes pour diminuer le risque de pré-éclampsie.arrêt de médicaments contre indiqués : ADO,IEC, sartans, hypolipidémiants.

Définir les modalités du traitement et de sa surveillance

L'alimentation

Elle doit être fractionnée en repas et collations afin de minimiser les fluctuations métaboliques. Les apports énergétiques moyens sont de 1800 à 2000 kcal/jour.

Insulinothérapie

Insulinothérapie optimisée type basal-bolus ou traitement par pompe externe sous cutanée. Pour le schéma basal bolus, les analogues rapides de l'insuline sont les insulines de choix vu leur cinétique(5). L'utilisation de la pompe sous cutané n'a pas montré sa supériorité(6)mais reste une possibilité technique en cas de difficulté d'équilibre.

Surveillance

Auto surveillance comportant au moins 6 contrôles quotidiens. Une HbA1c est dosé lors du premier bilan puis chaque mois.

préciser les objectifs glycémiques avant et pendant la grossesse

Glycémie à jeun inferieure à 0,95 g/l.
Glycémie post prandiale à 2h inferieure à 1,20 g/l.
Le seuil de l'hypoglycémie peut être fixé à 0,65 g/l.
HbA1c devrait être maintenue en dessous de 6,5 %, les études observationnelles montrent qu'une HbA1c entre 6 6,5% au début de grossesse est associée à un faible risque fœtal(7).

Suivi diabétologique en cours de grossesse

Au minimum une fois par mois seront réalisés :
-Examen clinique (poids, TA, les œdèmes).
-Suivi des objectifs glycémiques (carnet d'autocontrôle).
-HbA1c.
-ECBU.

Le suivi des complications microvasculaires sera effectué au moins tous les 3 mois en l'absence de complication, et tous les mois s'il existe une anomalie.
-Suivi ophtalmologique (FO)
-Suivi néphrologique.

Prise en charge des complications

Menace d'accouchement prématuré

La tocolyse par Béta-stimulants doit être évitée (risque d'acidocétose et de tachycardie fœtale), les antagonistes calciques et l'antagoniste compétitif de l'ocytocine peuvent être privilégiés si une tocolyse est nécessaire.
Si menace de très grande prématurité, des corticoïdes peuvent être prescrites sous surveillance glycémique.

L'hypertension artérielle

Le repos est la première arme thérapeutique, le recours aux médications anti hypertensives est envisagé en seconde intention.La nécessité de maintien d'une volémie efficace contre indique les diurétiques et la restriction sodée.
Les IEC et les ARA 2 sont formellement contre indiqués.
Les antihypertenseurs d'action centrale représentent la thérapeutique de première intention.

DIABÈTE GESTATIONNEL

Le diabète gestationnel est définit comme un trouble de la tolérance au glucose survenant ou découvert pour la première fois pendant la grossesse.

Stratégie de dépistage de diabète gestationnel

Les différentes sociétés savantes proposaient jusqu'à présent diverses stratégies de dépistage. L'étude HAPO publiée en 2008 (8) dont le but était d'évaluer les conséquences fœtales de différents seuils d'hyperglycémie maternelle a apporté de nouveaux éléments. À la suite de ces données, une conférence de consensus international a permis de revoir la stratégie et les critères de dépistage.
Au plan international, les nouvelles recommandations sont donc maintenant les suivantes :
- Le dépistage au 6ème mois (24 - 28 SA).
- stratégie en 1 temps avec HGPO à 75 g de glucose et mesure de la glycémie à T0, T60 min, T120 min,les valeurs seuils sont fixées respectivement à 0,92 -1,80 et 1,53 g/l respectivement. Une seule valeur supérieure au seuil suffit pour poser le diagnostic.

Tableau1 : stratégie actuelle de dépistage de diabète gestationnel.

Qui dépister ?	Femme présentant au moins un des critères suivants : • Âge ≥ 35 ans • IMC ≥ 25 Kg/m² • ATCD de diabète chez un apparenté au 1er degré • ATCD personnel de DG ou d'enfant macrosome Femme présentant en cours de grossesse : • des biométries fœtales > 97e percentile • un hydramnios
Comment dépister au premier trimestre ?	Glycémie à jeun : • Glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l : très probable diabète de type 2 méconnu • Glycémie à jeun ≥ 0,92 g/l : diabète gestationnel
Comment dépister au troisième trimestre (24-28 SA) ?	HGPO avec 75 g de glucose. Diabète gestationnel si 1 valeur est supérieure ou égale aux seuils suivants : • T0 : 0,92 g/l • 1 h : 1,80 g/l • 2 h : 1,53 g/l

Lorsqu'il existe des facteurs de risque (surpoids, glycosurie, ATCDS de diabète gestationnel, âge supérieur à 30 ans), l'ADA propose de réaliser le dépistage plutôt dans la grossesse, dés le premier trimestre. Si le diagnostic de diabète n'est alors pas porté, le dépistage doit être répété entre 24 et 28 SA.
(Tableau1: stratégie actuelle de dépistage de diabète gestationnel)

Prise en charge

Mesures hygiéno-diététiques

La prise en charge diététique est la base du traitement.
L'apport calorique recommandé est entre 25 et 35 kcal/kg/j. une restriction calorique à 25 kcal/kg/j (1600 kcal/j) est indiquée en cas d'obésité. La répartition de l'apport glucidique se fait en 3 repas et 2 à 3 collations. Les apports de glucides lents, de fibres, et les sources de calcium, de fer et de vitamines seront privilégiés.
En l'absence de contre indications obstétricales, une activité physique régulière (30 minutes 3 à 5 fois par semaine) est recommandée.
De nombreux essais randomisés suggèrent que le risque de diabète gestationnel peut être réduit par l'activité physique et les règles hygiéno-diététiques(9).

Surveillance

L'autosurveillance glycémique fait partie d'une prise en charge globale permettant une adaptation de la diététique, une aide à la surveillance et à la décision de l'instauration de l'insuline. Elle est recommandée entre 4 à 6 fois par jour. Les cibles recommandées par le 5 eme Atelier de Conférence International sont :
Moins de 0,95 g/l à jeun et moins de 1,20 g/l 2 heures après les repas(10).

L'insulinothérapie

Si après 2 semaines, la glycémie reste aux objectifs malgré la prise en charge diététique, une insulinothérapie est indispensable.
Le choix de schéma dépend des données de l'auto-surveillance. Le plus souvent des bolus d'insuline rapide sont nécessaires pour contrôler les glycémies post prandiales.
Au fil des semaines, selon les cas, une à 4 injections peuvent donc être proposées à la patiente. Les doses sont augmentées une à deux fois par semaine pour maintenir les glycémies capillaires sous les objectifs fixés.
Cette insulinothérapie est débutée au cours d'une brève hospitalisation, plus rarement en externe ou en hôpital de jour.
Tout retard dans le retour à l'euglycémie, et donc à la mise en route de l'insulinothérapie réduit voir annule l'efficacité de la prise en charge et facilite le développement de la macrosomie et des autres complications liées à l'hyperglycémie fœtale.

Antidiabétique oraux :

Les ADO sont contre indiqués pendant la grossesse, mais des études randomisées récentes à court terme ont montré l'efficacité et la sécurité de la Metformine(11,12).
Les Sulfonylurées sont associées à un risque accru d'hypoglycémie néonatale et de macrosomie fœtale.
La Metformine et les Sulfonylurées traversent le placenta et les données à long terme ne sont pas disponibles(13)

Post-partum

Après l'accouchement, il sera nécessaire de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale, selon les critères de l'OMS, afin d'évaluer la tolérance au glucose. Ce test sera pratiqué 3 mois après l'accouchement, ou après la fin de l'allaitement et si possible avant la prise d'oestroprogestatif(14). Le dépistage à ce moment-là d'une intolérance au glucose ou d'un diabète permettera une prise en charge précoce de ces patientes en particulier vis-à-vis de l'excès de poids.

A long terme l'incidence cumulée de diabète de type 2 reste difficile à déterminer.

Une étude récente montre que les règles hygiéno-diététique ont réduit la progression vers le diabète par 35 % sur 10 ans par apport au placebo(15).

L'allaitement maternel devrait être encouragé car en plus de ses avantages nutritionnels et immunologiques, il confère des avantages métaboliques à plus long terme pour la mère(16) et l'enfant(17). ■

RÉFÉRENCES

1-Barnes-Powel LL. Infants of diabetics mothers : the effects of hyperglycemia on the fetus and neonatal Netw 2007 ; 26 : 794-8.

2-Green MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabets mellitus. Semin reprod Endocrinol 1999 ; 17 : 127-36.

3-Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2009; 301 : 636-50.

4-Metzgze BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1991- 2002.

5-Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabets in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2008; 21 : 309-13

6-Farrar D, Tuffnel DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus mutiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; CD005542.

7-MareshMJA,HolmesVA,PattersonCC,et al.; Diabetes andPre-eclampsiaInterventionTrial StudyGroup.Glycemictargetsinthesecondand thirdtrimesterofpregnancyfor womenwith type1diabetes.DiabetesCare2015;38:34–42

8-Metzgze BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglyce mia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1991- 2002.

9-Koivusalo SB,Ro¨no¨ K,KlemettiMM,etal. Gestationaldiabetes mellituscanbeprevented by lifestyleintervention:theFinnishGestational DiabetesPrevention Study(RADIEL):arandom-izedcontrolledtrial.DiabetesCare2016;39:24–30

10-MetzgerBE, BuchananTA, CoustanDR,FifthInternationalWorkshop-ConferenceonGestationalDiabetesMellitus.DiabetesCare2007;30(Suppl.2):S251–S260

11-RowanJA,HagueWM,Gao W,Battin MooreMP;MiG-TrialInvestigators.Metformin versus insulinfor thetreatment of gestational diabetes.NEnglJMed2008;358:2003–2015.

12-GuiJ,LiuQ,FengL.Metforminvsinsulininthe management ofgestationaldiabetes: a meta-analysis. PLoSOne2013;8:e64585.

13-CoustanDR.Pharmacologicalmanagementofgestationaldiabetes:anoverview.DiabetesCare2007;30(Suppl.2):S206–S208.

14-Pallardo F, Herranz L, Garcia –ingelmo T, et al . Early post-partum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. Diabetes Care 1999 ; 22: 1053-8.

15-ArodaVR,ChristophiCA,EdelsteinSL,etal.;DiabetesPreventionProgram ResearchGroup. Theeffectoflifestyleinterventionandmetfor- minonpreventingordelayingdiabetesamong womenwith andwithoutgestational diabetes: the DiabetesPreventionProgramOutcomes Study10-yearfollow-up. JClinEndocrinol Metab2015;100:1646–1653.

16-StuebeAM,Rich-Edwards JW,WillettWC,MansonJE, Michels KB.Durationoflactation andincidenceoftype2diabetes.JAMA2005;294:2601–2610.

17-PereiraPF,AlfenasRdeCG,Arau´joRM.Does breastfeedinginfluencetherisk ofdeveloping diabetesmellitusin children?Areview ofcur- rentevidence.JPediatr(Rio-J)2014;90:7–15.

Diabète et Ramadan: Ce qui est recommandé

N. Ouadahi

Service de médecine interne,EHS Douéra

INTRODUCTION

En dépit d'une exemption religieuse de la pratique du jeûne pour les malades, très clairement énoncée dans le Coran, de nombreux patients diabétiques observent le Ramadan. Ils s'exposent ainsi à des complications potentiellement graves comme cela a été mis en évidence par l'étude EPIDIAR - Epidemiology of diabetes and Ramadan - (1).

Face à cette réalité, la communauté médicale se retrouve devant un dilemme : rester intransigeant en contre indiquant le jeûne à tous les patients diabétiques ou accompagner cette demande certes déraisonnable, mais fondamentale pour un certain nombre de patients ?

L'étude EPIDIAR est une étude rétrospective, transversale, internationale menée dans 13 pays musulmans : Algérie, Tunisie, Maroc, Egypte, Jordanie, Arabie Saoudite, Liban, Turquie, Pakistan, Inde, Bangladesh, Indonésie, Malaisie. Dans chaque pays, 100 médecins ont interrogé 10 patients. L'effectif de malades inclus est de 12 914 patients. Les principaux résultats montrent que, durant le mois de ramadan, prés de 43% et 79 % des diabétiques interrogés respectivement de type 1 et de type 2 ont observé au moins 15 jours de jeûne. Plus de la moitié de ces patients n'adaptaient pas leur traitement aux changements liés à la modification des repas.

COMPLICATIONS CHEZ LE JEÛNEUR DIABÉTIQUE

La pratique du jeûne du Ramadan par les diabétiques qu'ils soient de type 1 ou 2, les exposent à de nombreuses complications dont le risque élevé d'hypoglycémie, d'hyperglycémie, d'acidocétose, de déshydratation et de thrombose veineuse (Al-Arouj et al. 2005).

L'hypoglycémie

Dans l'étude EPIDIAR, l'incidence des hypoglycémies sévères était multipliée par 4,7 dans le diabète de type 1 et par 7,5 dans celui de type 2. Cette fréquence élevée des épisodes d'hypoglycémie pendant le ramadan, comparativement aux autres périodes de l'année est expliquée non seulement par l'absence d'apports alimentaires pendant les heures de jeûne, mais également par le maintien de l'activité physique habituelle et l'absence d'adaptation de la thérapeutique médicamenteuse.

Dans le diabète de type 1(2), il a été démontré un défaut de sécrétion des hormones de contre régulation en particulier le glucagon.

Les autres facteurs de risque d'hypoglycémie sont : le traitement par insuline, l'ancienneté du diabète, l'âge du patient, les comorbidités, les antécédents d'hypoglycémie et le traitement intensif.

L'hyperglycémie et l'acidocétose diabétique

Dans l'étude EPIDIAR, les auteurs rapportent 5 et 3 fois plus d'hyperglycémie sévères avec ou sans acidocétose mais avec hospitalisation respectivement dans le diabète de type 2 et de type 1 .

Les hyperglycémies « non sévères » n'ont pas été incluses.

Les causes principales à l'origine de cette complication sont l'alimentation hypercalorique observée durant la période du Ramadan caractérisée notamment par la consommation exagérée de sucres rapides comme les boissons sucrées et la diminution par le malade lui-même de la posologie des antidiabétiques oraux et ou de l'insuline présumant qu'il mange moins et qu'il court donc un risque d'hypoglycémie, la diminution des apports hydriques, la diminution de l'activité physique et le mauvais équilibre glycémique durant les mois précédant le Ramadan(3).

Déshydratation et thrombose

Le risque de déshydratation, plus important en cas de jeûne pendant la saison chaude et en cas de travail physique intense est en rapport avec la restriction hydrique, l'hypersudation en cas de climat chaud et humide et l'effet diurétique de l'hyperglycémie.

Ses conséquences peuvent être fâcheuses : état d'hyperviscosité avec risque de thrombose vasculaire, hypotension orthostatique avec risque de chute et de blessure et syncope.

Une étude saoudienne a montré en 1993, une augmentation des occlusions de la veine centrale de la rétine pendant la période du Ramadan (4).

Les médicaments antihypertenseurs, notamment les diurétiques, peuvent aggraver la situation.

Un ajustement thérapeutique est souvent nécessaire : adaptation des doses, voire changement de classe thérapeutique.

Effets du jeune sur l'équilibre glycémique

Quelques études ont évalué l'effet du Ramadan sur sur l'équilibre glycémique. Les résultats sont discordants en rapport probablement avec la durée du jeune (variable selon le lieu et la saison) et la faible taille des échantillonnages.

LA PRÉPARATION AU JEUNE DES PATIENTS DIABÉTIQUES

L'étude Epidiar a montré que le risque d'hypoglycémie était en rapport avec un manque de préparation au Ramadan notamment en termes de modifications du style de vie (alimentation et activité physique) et de changements dans la thérapeutique.

Dans l'analyse rétrospective de Bravis et al. (5) les patients diabétiques qui ont bénéficié d'une éducation avant le ramadan, avaient moins de gain de poids et moins d'épisodes d'hypoglycémie par rapport à un groupe qui ne recevait pas cette éducation.

Celle-ci aide également à surmonter certains obstacles aux soins du diabète, comme l'idée fausse que la perforation de la peau pour les tests de glycémie capillaire romprait le jeûne (6).

La préparation est donc fondamentale pour la prise en charge du diabète durant le ramadan. Elle commence 2à 3 mois avant le mois de jeune et va comporter 3 étapes (7)

-D'abord une évaluation individualisée pré-ramadan comportant l'expérience du ramadan précédent, une évaluation clinique et une stratification du risque conformément aux directives actuelles de l'ADA (8)

-Ensuite une éducation structurée qui reste un moyen clairement identifié permettant d'atteindre et maintenir un bon contrôle glycémique. Ainsi, l'étude «Ramadan Prospective Diabetes Study» a démontré l'importance d'un programme éducatif spécial ramadan, comportant l'auto surveillance glycémique, le régime alimentaire, l'activité physique et la rupture du jeûne, délivré par un médecin et une diététicienne (5). Hui et al (9) ont également décrit une faible variabilité glycémique chez les diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'une évaluation pré-Ramadan et d'un ajustement thérapeutique au cours du jeûne (5).

-Un jeûne à titre d'essai pendant 3 jours permettant une évaluation de la réponse individuelle au jeûne et des besoins en insuline.

STRATIFICATION DU RISQUE SELON L'ADA 2010

Tous les patients diabétiques ne sont pas au même niveau de risque de complications en cas de jeune du Ramadan. 4 catégories de risque sont identifiées :

Risque très élevé

-Hypoglycémie sévère les 3 mois précédant le ramadan
-Hypoglycémie récidivante
-Hypoglycémie non ressentie
-Surveillance glycémique insuffisante
-Acidocétose les 3 mois précédant le ramadan
-Diabète de type 1• Pathologie aiguë intercurrente
Coma hyperosmolaire dans les 3 mois précédents
-Travail avec activité physique intense
-Grossesse
-Dialyse chronique

Risque élevé

-Équilibre glycémique médiocre(HbA1c entre 7,5 et 9 %)
-Insuffisance rénale
-Complication macrovasculaire
-Patient vivant seul et traité par insuline ou sulfamide hypoglycémiant
-Patient vivant seul
-Comorbidités associées
-Sujet âgé
-Prise de médicaments altérant la vigilance

Risque modéré

-Bon contrôle glycémique avec un insulinosécréteur de courte durée d'action (répaglinide)

Risque faible

-Diabète bien contrôlé par les règles hygiénodiététiques seules, metformine ou inhibiteurs DPP4

Il est à noter que d'autres classifications de risque existent. Ainsi et prés de nous, en 2016 *la Société Tunisienne d'Endocrinologie Diabète et Maladies métaboliques (STEDiAM) a publié le consensus Tunisien de prise en charge du diabétique pendant le mois de Ramadan qui classe les patients en 3 catégories de risque en fonction* :

- de l'activité physique,
- du degré d'autonomie, du type de diabète,
- du traitement et de l'équilibre glycémique (HbA1C),
- du bilan des complications chroniques,
-de la survenue de complications aiguës durant les 3 derniers, mois (acidocétose ou hyperosmolarité ou hypoglycémies),
- des co-morbidités du patient,
- de la possession d'un lecteur de glycémie et la possibilité d'auto surveillance,
- du niveau éducationnel concernant son diabète

La classification tient compte aussi de :

-La période du jeûne de Ramadan,classée en 3 catégories: périodes chaudes et longues comportant un risque hypoglycémique et osmolaire élevé;périodes intermédiaires;périodes froides et courtes où les risques sont plus faibles

-L'âge chronologique du patient, classé en 3 groupes :
< 65 ans, ; entre 65 et 80 ans ; et > 80 ans.

Cette donnée sera modulée par l'appréciation de l'âge physiologique du patient et l'évaluation de la présence ou l'absence d'autres facteurs de risque.

- L'évaluation sociale du patient doit être effectuée en tenant compte de : l'implication de l'entourage familial, le métier du patient (pénibilité, exposition au soleil).

Au terme de cette stratification, le consensus tunisien dispose que le médecin doit expliquer au patient le risque couru et les conséquences du jeûne.

- *Si le risque est faible*, le jeûne est possible avec les modifications thérapeutiques nécessaires et la surveillance du diabète au cours du mois de Ramadan.
- *Si le risque est moyen*, le médecin traitant décidera si le jeune est possible ou pas en fonction du niveau éducationnel du patient et des possibilités d'auto surveillance pendant le mois de Ramadan
- *Si le risque est élevé*, il faut interdire le jeune.

MODIFICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles sont indispensables durant le Ramadan et concernent toutes les classes thérapeutiques. Plusieurs propositions sont rapportées dans la littérature.

Metformine

Même si le risque d'hypoglycémie sévère est minime, l'ADA propose néanmoins de modifier le traitement en prenant 1/3 de la dose totale pendant le S'hor et 2/3 de la dose totale pendant le F'tour [3].
Si le patient est traité par prise unique de Metformine, il est recommandé de prendre la dose lors du F'tour [10].

Les sulfamides hypoglycémiants

En raison du risque d'hypoglycémie inhérent à cette classe thérapeutique, ils doivent être utilisés avec précaution. Lorsque la prise est unique, l'ADA recommande une prise au F'tour avec ajustement des doses si nécessaire. Lorsque la prise est biquotidienne, la proposition est de prendre la moitié de la dose habituelle à l'aube et la dose pleine le soir.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

En raison de leur faible pouvoir hypoglycémiant, ces médicaments peuvent s'avérer utiles pendant le Ramadan. Ils n'ont cependant pas l'efficacité thérapeutique des biguanides, des glinides ou des sulfamides. Si ce traitement est conservé durant le mois de Ramadan, aucune modification ne sera apportée, la poursuite de la prise au début de chaque repas est possible.

Les glinides

En raison de sa courte durée d'action, le repaglinide peut être intéressant durant le Ramadan. De plus, une étude a prouvé que le risque d'hypoglycémie était moindre avec le repaglinide par rapport au glibenclamide chez les patients diabétiques de type 2 jeûnant [11].
Les recommandations de l'ADA sont la poursuite du traitement habituel deux fois par jour avant les principaux repas.

Les incrétinomimétiques : inhibiteurs de la DDP4 et analogues de la GLP-1

Aucune modification de dose n'est nécessaire en cas de jeûne. Cependant, le risque d'hypoglycémie est majoré en cas d'association aux sulfamides, aux glinides ou à l'insuline.

L'insuline

Pour les diabétiques de type 1 : bien que le jeûne soit contre indiqué chez cette catégorie de patients, certains d'entre eux s'entêtent à l'observer.
Les recommandations américaines privilégient un protocole « basal/bolus».
Une autre option préconisée est de traiter les patients par une ou deux injections d'insuline prémix par jour, associée (s) à une injection d'insuline rapide avant chaque repas.
Une revue de la littérature menée par Kobeissy suggère des modifications thérapeutiques envisageables chez le patient DT1 [12]. Les propositions sont :
- En cas de schéma « basal-bolus », d'utiliser 70% de la dose pré-Ramadan ainsi répartie : 60% de cette dose en analogue d'insuline d'action lente et 40% réparties au S'hor et au F'tour d'analogue de l'insuline d'action rapide.
-De donner la dose totale habituelle du matin d'insuline prémix au F'tour et la moitié de la dose habituelle du soir lors du S'hor, pour les patients traités par insuline prémix avant le Ramadan.

Pour les diabétiques de type 2

Le but du traitement est de maintenir une insulinémie basale afin d'éviter les pics d'hyperglycémie, le risque d'hypoglycémie étant moindre chez les diabétiques de type 2 que chez les diabétiques de type 1.
-Pour les américains de l'ADA, les patients traités par insuline premix ou d'action intermédiaire deux fois par jour devraient modifier leur schéma pour une insuline lente ou intermédiaire le soir associé à une insuline rapide ou ultra-rapide lors de chaque repas. La dose du soir étant maintenue et celle du matin diminuée de moitié.
-Une approche thérapeutique différente a été établie par Hui et al [13] qui recommandent un ajustement des doses avec une diminution de 20% de l'insuline d'action lente et une modification de l'insuline prémix du soir en passant d'une insuline 30/70 à une insuline 50/50 afin de diminuer l'hyperglycémie post -prandiale.
-Les recommandations asiatiques de 2012 sont plus détaillées en fonction du schéma initial avant le jeûne [14] :
Si les patients avaient un traitement de deux injections par insuline prémix30/70: les experts asiatiques recommandent d'utiliser la moitié de la dose au S'hor et la dose pleine au F'tour.
Si les patients avaient un traitement selon le schéma « basal-bolus » ils préconisent pour le « bolus » : de transférer la dose pleine d'insuline rapide du matin au F'tour et la moitié de la dose habituelle du soir au S'hor.
Si le patient prend un 3ème repas, la dose habituelle du repas du midi doit être administrée au diner.
Concernant l'insuline basale, ils proposent de conserver la même dose lors du coucher si le patient était traité auparavant par un analogue de l'insuline d'action lente.
Si le patient était traité par une insuline d'action intermédiaire (NPH), une diminution de 50% de la dose lors du S'hor est proposée.
-Si les patients avaient un traitement de deux injections d'insuline intermédiaire et rapide matin et soir : les auteurs recommandent de transférer la dose pleine d'insuline intermédiaire et rapide du matin lors du F'tour et de transférer la moitié de la dose d'insuline intermédiaire et rapide du soir lors du S'hor.
-Si les patients avaient un traitement d'insuline prémix matin et soir associé à de la metformine : les doses habituelles matinales d'insuline et de metformine doivent être prises au f'tour, la dose de metformine du soir au S'hor.
-Concernant la dose d'insuline prémix du matin, il faut doser la glycémie à midi, si le contrôle est mauvais il faudra compléter par la moitié de la dose habituelle du soir.

Tableau 1: Recommandations de bonnes pratiques et ajustements thérapeutiques pendant le jeûne du ramadan (ADA 2010).

1. Interroger le patient sur son intention de jeûner ou pas, réaliser un bilan métabolique, évaluer le niveau de risque.
2. Proposer un programme d'éducation thérapeutique spécial ramadan (nutrition, activité physique, autosurveillance glycémique).
3. Risque d'hypotension artérielle : adapter le traitement antihypertenseur.

Diabète de type 2

1. Si metformine : dose inchangée et répartie = 1/3 au S'hor (matin) et 2/3 au F'tour
2. Pas de modifications pour acarbose, I-DPP4 ou analogue du GLP-1
3. Si insulinosécréteurs : opter pour le répaglinide avant les repas ; sinon, diminuer la dose des sulfamides de longue durée d'action
4. Si patient insulinotraité : réduire la dose de 20 %, autosurveillance glycémique accrue et arrêt des insulinosécréteurs.
Préférer un schéma basal/bolus avec titration de la dose de rapide au repas

Diabète de type 1

1. Dissuader de jeûner
2.Sinon, réduction dose totale d'insuline de 20 %, autosurveillance glycémique accrue
3.Répartition : basale = 60 % de la dose totale, rapide = 40 % en titration

Diabète et grossesse

1.Dissuader de jeûner
2.Sinon, insulinothérapie optimisée, autosurveillance glycémique accrue
3.Suivi rapproché en centre spécialisé

Tableau 2: Indications de l'arrêt du jeûne

-Hypoglycémie sévère
-Déshydratation (surtout si fièvre ou diarrhée)
-Déséquilibre TA
-Glycémie < 0.80 g/L dans les 1ères heures de jeûne
-Glycémie < 0.70 g/L quelque soit le moment de la journée.
-Glycémie > 3 g/L avec présence d'acétone dans les urines
-Pathologie intercurrente (infarctus,…)

Tableau 3 : Conseils pour minimiser les risques du jeune

Les conseils donnés par l'ADA sur la prise en charge de ces patients sont les suivants :

-Personnaliser son discours et sa prise en charge à chaque patient.

-Augmenter la fréquence des contrôles des glycémies capillaires.

-Dispenser des conseils diététiques simples : manger de manière équilibrée, penser à manger avant l'aube, augmenter les apports hydriques, diminuer les lipides et les glucides pendant le F'tour, privilégier les glucides complexes au S'hor,

-Garder une activité physique modérée, ne pas pratiquer d'activité physique intense avant la rupture du jeûne

-Arrêter immédiatement le jeûne lorsque la glycémie capillaire est inférieure à 0.6g/L ou si elle est inférieure à 0.7g/L dans les premières heures du jeûne surtout si le patient est traité par sulfamides ou insuline.

-Arrêter immédiatement le jeûne si la glycémie est supérieure à 3g/L.

-Faire participer la famille à la prise en charge.

-Organiser une consultation pré-Ramadan et informer le patient des risques encourus

Tableau 4 : autosurveillance glycémique

Il est important pour les patients de surveiller leur glycémie plusieurs fois par jour durant le ramadan (15) . Hassenein et al. préconisent les fréquences suivantes :

Groupe à risque élevé : contrôle médiocre, risque élevé d'hypoglycémies
Avant le shor
2 h après Shor
Mi-journée
Avant le f'tour
2 h après le f'tour
En cas de symptômes hypoglycémiques

Groupe à faible risque (contrôle adéquat, faible risque d'hypoglycémies)
Avant le shor
Mi-journée
Avant le f'tour
En cas de symptômes hypoglycémiques

CONCLUSION

Le médecin se doit de rappeler à son malade diabétique que la religion le dispense de pratiquer le jeûne du Ramadan en raison des risques encourus.
Si toutefois son patient est décidé à jeuner, des recommandations d'experts portant sur la gestion du diabète pendant le Ramadan existent. Elles doivent être connues par la population médicale qui doit les appliquer en insistant sur la nécessité d'individualiser chaque cas en matière de :
-Règles hygiéno-diététiques,
-Adaptation des doses des médicaments,
-Adaptation des schémas d'autosurveillance.■

RÉFÉRENCES

1.Salti I, Benard E, Detournay B et al. A population-based studyof diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004; 27(10):2306-11.
2.(2)Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. Diabetes 2005;54(12):3592-601.
3.Benaji B, Mounib N, Roky R et al. Diabetes and Ramadan: review of the literature. Diabetes Res Clin Pract 2006; 73(2):117-25.
4.ALGHADYAN AA. Retinal vein occlusion in Saudi Arabia: possible role of dehydration. Annals of ophtalmology, Octobre 1993, vol. 25: p. 394-398.

Diabète et cancer

A.Ladjeroud *(ladjeroudamel@yahoo.fr)* ,S.Sami, N.Mehanni,K.Bouzid

Service d'oncologie médicale , Centre Pierre et Marie Curie , Alger

RESUMÉ

Plusieurs données épidémiologiques suggèrent que le diabète ou les conditions associées à celui ci (syndrome métabolique, obésité) sont associés à un risque accru de nombreux cancers. Le rôle du syndrome métabolique, de l'hyperglycémie chronique, de l'hyperinsulinémie chronique, des IGFs est fortement suggéré. Certaines thérapies ciblées utilisées en cancérologie entrainent des perturbations métaboliques et endocriniennes nécessitant une surveillance particulière de ces patients avec mise en route de traitement adéquat si nécessaire. En pratique courante, on voit de plus en plus des patients souffrant de façon concomitante de cancer et diabète. Ces patients diabétiques posent un double problème ; d'une part le risque infectieux accru après chimiothérapie de l'autre part le risque de décompensation diabétique liée en particulier aux utilisations répétées de corticoïdes à fortes doses en cancérologie.

INTRODUCTION

L'incidence des cancers est en nette augmentation dans les pays en voie de développement. Les changements de mode de vie et surtout des habitudes alimentaires sont les premiers facteurs expliquant l'actuelle effervescence des maladies non transmissibles dans ces pays (1). Les premiers articles rapportant l'impact du diabète sur l'augmentation du risque de développer un cancer remonte à 2009 après la publication sur la revue Diabetologia des résultats d'une étude allemande concluant que les patients traités par insuline glargine avaient un risque plus élevé de développer un cancer (2). Ceci a déclenché une véritable tempête qui a donné lieu à beaucoup de controverses.Avant la publication de ces articles, les études épidémiologiques rapportaient que les individus obèses et souffrant d'un diabète de type 2 avaient plus de risque de décès par cancer comparant aux sujets avec un index de masse corporelle (IMC) normal et non diabétiques(2-3).

TYPE DE DIABETE ET RISQUE DE CANCER

Le diabète est une maladie métabolique chronique à l'origine, après plusieurs années d'évolution, de dysfonctions ou de défaillance d'organes (néphropathies, rétinopathies,maladiescardio-vasculaires,neuropathies périphériques).Plusieurs études épidémiologiques ont montré chez les patients diabétiques une augmentation d'un facteur supérieur ou égale à deux des risques de cancers colorectaux, mammaires, de l'endomètre, mais également les cancers rénaux à cellules claires, des carcinomes hépatocellulaires et pancréatiques (4). Exception faite pour le cancer de la prostate qui reste moins fréquent chez les patients diabétiques selon les résultats de la méta-analyse portant sur les 14 études publiées entre 1971 et 2002 (5-6).L'impact du diabète sur la carcinogenèse serait diffèrent selon le type du diabète. De façon similaire à d'autres maladies auto-immunes en l'occurrence le lupus érythémateux disséminé (LED) et l'arthrite rhumatoïde, le diabète de type I ou insulino-dépendant, du à un déficit en sécrétion d'insuline par destruction des cellules B du pancréas, est associé à son tour à une augmentation du risque de cancer, en particulier les hémopathies malignes (7). Cependant, ce risque élevé de cancer serait indépendant du diabète en lui même et serait beaucoup plus en rapport avec les défectuosités engendrées par la maladie auto-immune. Deux cohortes d'environ 30 000 patientes ont analysé l'association cancer et diabète de type I et concluaient à une augmentation du risque de cancer d'environ 20% chez les patients diabétiques sous insuline. Ce risque était majoré pour les cancers gynécologiques : type endomètre et col ainsi que pour les cancers gastriques (8). Pour les cancers de l'ovaire, l'incidence et la mortalité étaient doublées chez les patientes diabétiques sous insuline de moins de 30 ans (9).Le diabète de type II ou non insulino-dépendant est du à un état de résistance périphérique à l'insuline engendrant une hyper-insulinémie secondaire.La question de savoir si le diabète de type 2 doit être considéré comme

un facteur de risque indépendant, spécifique de cancer, est désormais évoquée. Ce lien pourrait s'expliquer par l'intolérance au glucose et l'état d'hyperinsulinémie chronique. L'obésité et l'inactivité physique constituent des facteurs de risque bien connus de développement de plusieurs types de cancer. Elles constituent également des caractéristiques du diabète de type 2.

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer le lien entre niveau glycémique et cancer. Il s'agit d'un mécanisme commun favorisant à la fois la survenue d'un diabète de type 2 et l'apparition d'un cancer. Dans ce cas précis, il s'agit d'une simple association diabète et cancer sans lien de causalité directe.

Les facteurs environnementaux en rapport avec le mode de vie, influencent en même temps le risque de diabète de type 2 et le risque de cancer. Environ 35% des cancers digestifs aux Etats Unis sont attribuables au régime alimentaire alors que les populations qui ont une alimentation riche en légumes et en fruits avec des apports réduits en graisses animales, en viandes et en calories développent moins de cancer (10). Par ailleurs, ces mesures diététiques ont bien démontré leur efficacité dans la prévention du diabète de type 2 particulièrement l'activité physique dont l'influence sur la prévention de cancer est bien établie (11) probablement via des modifications hormonales. Les hypothèses physiopathologiques retenues pour expliquer le lien entre diabète-hyperglycémie- cancer évoquent des mécanismes biologiques en particuliers hormonaux impliquant l'hormono-résistance. En effet dans le diabète de type 2 tout commence par une intolérance au glucose qui est le reflet d'une diminution de la sensibilité à l'insuline avec un état d'hyperinsulinisme et une élévation des taux circulants des Insuline likeGrowth-Factors (IGF) qui stimule la prolifération cellulaire dans de nombreux organes, en particulier, le foie, le pancréas, le colon , l'ovaire et le sein (12), qui sont les organes les plus concernés par la majoration du risque de cancer en cas de diabète de type 2. Concernant la protection vis à vis du cancer de la prostate chez les hommes diabétiques, elle pourrait être liée à la réduction du taux des androgènes chez les hommes atteints de diabète de type 2, sachant qu'un taux élevé d'androgènes est associé à un risque accru de cancer de la prostate. Un mécanisme génétique pourrait également être incriminé, quelques gènes sont impliqués dans les deux pathologies, en particulier un allèle de HNF-1B qui prédispose au diabète de type 2 et protège du cancer de la prostate (13).L'appareil digestif constitue la localisation la plus touchée chez les diabétiques et les sujets présentant des hyperglycémies par rapport aux sujets normo-glycémiques. Une étude anglaise prospective évaluant le risque de cancer du colon dans la population générale (EPI Cancer Norfolk Study), outre le fait de confirmer une augmentation importante du risque de survenue de ce cancer à 6 ans chez les diabétiques avec un risque relatif (RR) de 3,18 (IC 95% = 1,36 à 7,40), elle montrait de plus que ce risque augmentait de façon graduelle avec le taux croissant d'HbA1C sur l'ensemble de la population. Par ailleurs, la probabilité de découvrir un cancer chez un diabétique est sans doute accrue du fait du suivi médical rapproché qu'impose cette maladie chronique, ce qui pourrait expliquer l'association diabète –cancer retrouvée dans ces études observationnelles.

DIABETE ET RISQUE DE CANCER: SYSTEME DES IGFs (INSULINGROWTH FACTOR)

L'hyperinsulinémie est un état de réponse du corps humain à la résistance périphérique à l'insuline. Certaines cellules cancéreuses présentent une surexpression de récepteurs à l'insuline (RI) avec activation des voies de signalisation via ce récepteur par l'action des l'IGF I et l'IGF II (14). Des anomalies de la voie de signalisation de l'IGF I ont été décrites dans plusieurs tumeurs incluant les ostéosarcomes, tumeurs gynécologiques, gastro-intestinales, le cancer de la prostate ainsi que les cancers pulmonaires. Produit par les cellules tumorales, l'IGR I se lie aux récepteurs IGF-RI activant ainsi la prolifération cellulaire et particulièrement tumorale. Comme l'IGR I, l'IGF II est à produit, à son tour, chez l'adulte par les hépatocytes. En plus de son action paracrine, il agit également sur la prolifération tumorale (15-18). La surexpression de l'IGF II a été décrite dans de multiples cancers, cependant il apparaît comme un facteur de mauvais pronostic aussi bien dans les tumeurs gastriques que dans les cancers mammaires. Une études américaine a conclue que la surexpression de l'IGF II dans le cancer du sein était plus marquée chez les afro-américaines et était le témoin de tumeurs plus agressives avec des taux de rechute et de mortalité plus élevés chez ces patientes (19-20).

INFLUENCE DU CANCER SUR LE DIABÈTE

Chez les patients diabétiques, en l'absence d'explication évidente du déséquilibre du diabète (changement de régime ou d'activité physique), le clinicien est tenu de rechercher une pathologie intercurrente, surtout en cas de perte de poids associée. Dans cette situation, une des hypothèses à évoquer après l'hyperthyroïdie ou une maladie infectieuse, est bien sure l'existence d'un cancer méconnu. Les mécanismes expliquant la détérioration du contrôle glycémique en cas d'existence de cancer sont diverses : réduction de l'activité physique, perte de la masse graisseuse avec fonte musculaire associée. Quand le cancer est plus évolué, un état de cachexie peut s'installer sous l'effet des cytokines circulantes ayant un effet catabolique majeur tel que TNF , entrainant de grands désordres métaboliques avec lipolyse et insulino-résistance. En plus, l'hyperglycémie faciliterait la survenue des métastases en augmentant la perméabilité des cellules endothéliales par libération des radicaux libres et altération de la membrane basale (21).

Il semblerait que les patients diabétiques soient traités moins agressivement pour leur cancer que les non

diabétiques du fait des comorbidités associées, souvent liées aux complications du diabète, associées aux risques de complications infectieuses en per et post-opératoire ainsi que les complications inhérentes au traitements oncologiques que ça soit de chimiothérapie, des thérapies ciblées ou de la radiothérapie. Les traitements par chimiothérapie nécessitent souvent des prémédications à base de corticoïdes à fortes doses afin de prévenir certains effets secondaires soit le jour du traitement ou durant les jours qui suivent la cure de chimiothérapie. Cependant, l'usage des corticoïdes peut être nécessaire dans la prise en charge d'autres complications de la chimiothérapie (thrombopénie ; vomissements, réactions allergiques).

La présence d'un cancer et son traitement peuvent réduire l'attention du patient et des médecins soignants au traitement du diabète, de l'hypertension ainsi que la dyslipidémie souvent associées, soulignant l'importance d'une collaboration des cancérologues avec l'équipe de diabétologie afin d'assurer une prise en charge optimale des patients diabétiques et réduire les risques de complications des traitements médicaux oncologiques.

METFORMINE ET CANCER

La metformine est le traitement du diabète de type II utilisé en première intention. Son effet sur la croissance tumorale est attribué à son action sur la diminution du taux d'insuline circulante et son action inhibitrice de la voie de l'IGF-I entrainant une inhibition des différentes voies de signalisations intracellulaires dont la voie mammalian Target Of Rapamycin (m-TOR) et l'activation de la voie des MAP-kinases(MAPK). Certaines études ont évalué l'effet protecteur de la metformine et ont montré une réduction de l'incidence et de la mortalité des cancers chez las patients diabétiques traités par metformine par rapport aux autres diabétiques recevant autres antidiabétiques y compris l'insuline (22-23). La metformine augmenterait également l'efficacité de la chimiothérapie et devrait par conséquent avoir un impact positif sur la survie (24-25). Cependant, les données restent divergentes et le mécanisme d'action de la metformine sur la maladie cancéreuse n'est pas encore bien illustré.

CONCLUSION

Les données actuelles semblent montrer que le diabète augmente le risque de survenue de plusieurs types de cancers et que la mortalité par cancer chez ces patients serait plus importante. Ces patients pourraient bénéficier d'un programme de dépistage particulier vu l'augmentation du risque.Il conviendra également d'envisager une prise en charge spécifique des cancers chez les patients diabétiques afin de réduire la mortalité dans ce groupe de patients.

Enfin, l'effet des antidiabétiques oraux en particulier la metformine sur l'évolution du cancer et leur bénéfice dans l'amélioration de la réponse à la chimiothérapie reste à étudier. ■

RÉFERÉNCES

1.Aspects épidémiologiques de l'associationdiabète et cancer: Médecine des maladies Métaboliques - Février 2011; 12-18

2.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; 52:1732-44

3.Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009; 52:1745-54.

4.Diabete de type 2 et cancer: données épidémiologiques; Médecine Clinique endocrinologie & diabète: Avril 2011; 8-15

5.Kasper JS and Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15: 2056-62.

6.Frayling TM, Colhoun H, Florez JC. A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer. Diabetologia 2008;51: 1757-60.

7.Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2008;31: 2391-7.

8.Zendehdel K, Nyren O, Ostenson CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1797– 1800.

9.Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, et al. Cancer incidence and mortality patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. Br J Cancer 2005; 92: 2070– 2075.

10.Doll R. The lessons of life: keynote address to the nutrition and cancer conference. Cancer Res 1992;52(7 Suppl.):2024s-2009s.

11.Tuomilehto J et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344: 1343-50.

12.Major JM: Insulin-like growth factor-I and cancer mortality in older men. J ClinEndocrinolMetab 2010; 95:1054–1059

13.Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ 2005;330:1304-5.

14.Reaven GM: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol Rev 1995; 75:473–486

15.Novosyadlyy R &al: Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. Cancer Res 2010; 70:741–751

16.Wang YZ, Wong YC : Sex hormone-induced prostatic carcinogenesis in the Noble rat: the role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the development of prostate cancer. Prostate 1998; 35:165–177

17.deOstrovich KK, Lambertz I, Colby JK, Tian J, Rundhaug JE, Johnston
D, Conti CJ, DiGiovanni J, Fuchs-Young R : Paracrine overexpression of insulin-like growth factor-1 enhances mammary tumorigenesis in vivo. Am J Pathol 2008; 173:824–834

18.Huang YF, Shen MR, Hsu KF, Cheng YM, Chou CY: Clinical implications of insulin-like growth factor 1 system in early-stage cervical cancer. Br J Cancer 2008; 99:1096–1102

19.WuHK, Squire JA, Catzavelos CG, WeksbergR: Relaxation of imprinting of human insulin-like growth factor II gene, IGF2, in sporadic breast carcinomas. BiochemBiophys Res Commun 1997; 235:123–129

20.Kalla Singh S, Tan QW, Brito C, De Leo´n M, Garberoglio C, De Leo´n D: Differential insulin-like growth factor II (IGF-II) expression: a potential role for breast cancer survival disparity. Growth Horm IGF Res 2010; 20:162–170

21.Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management - cytokines, growth factors and cachexia. Cytokine Growth Factor Rev 2006;17: 475-86

22.Gandini.S: Metformin and Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account Biases and ConfoundersCancer Prev Res; 2014: 7(9); 867-885

23.Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. Diabetes Care 2012; 35: 2665–73.

24.Tan BX, Yao WX, Ge J, Peng XC, Du XB, Zhang R, et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced non small cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. Cancer 2011;117:5103–11.

25.Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsichlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. Cancer Res 2009; 69:7507–11.

Traitement oral du diabète type 2

A. Safer Tabi, Z. Arbouche

Service d'endochrino - diabétologie, CHU Beni Messous

INTRODUCTION

Malgré une avancée continue de la recherche sur le diabète sucré, nous sommes face à une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 (DT2) dans le monde, notre pays n'étant pas épargné.

Le diabète de type 2 représente une véritable « épidémie », en Algérie, sa prévalence varie entre 8-12%. C'est une maladie grave de par ses complications et constitue un problème de santé publique nécessitant une prise en .charge précoce et adéquate

Si la Metformine et les sulfamides hypoglycémiants ont été pendant longtemps les seuls choix thérapeutiques, de nombreux agents antidiabétiques sont apparus récemment sur le marché

Ce large éventail thérapeutique rend le choix plus difficile notamment pour les praticiens de première ligne.l

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT ORAL

L'hyperglycémie chronique qui caractérise le DT2 résulte: d'une anomalie de l'insulino-secrétion avec insulinopénie absolue ou relative, responsable de l'hyperglycémie à jeun et d'une anomalie de l'action périphérique de l'insuline ou insulino-résistance concernant principalement son action sur le muscle squelettique, le foie et le tissu adipeux.

Ces deux anomalies sont souvent intriquées chez le même patient. Elles sont aggravées par l'hyperglycémie elle-même (glucotoxicité) et en partie réversible lorsqu'on normalise la glycémie.

Pour réduire l'hyperglycémie, le traitement vise à

- diminuer les apports de glucides par un régime alimentaire adapté.
- ralentir l'absorption intestinale des sucres par les inhibiteurs de l'alpha- glucosidase.
- améliorer la sécrétion d'insuline par les sulfamides hypoglycémiants et les glinides.
- vaincre l'insulino-résistance par les biguanides et les thiazolidinediones ou glitazones, il est à noter que les 2 membres de la famille des glitazones (rosiglitasone et pioglitazone) ont été retiré du marché en Algerie à l'instar de plusieurs pays, en raison d'effets indésirables sévères (accidents cardiovasculaires pour la rosiglitazone et cancer de la vessie pour la pioglitazone).

Compte tenu de la complexité de la physiopathologie du diabète de type 2 et de son évolution naturelle dans le sens d'une détérioration de l'équilibre glycémique lié à un épuisement progressif de la sécrétion insulinique résiduelle, sa prise en charge nécessite le recours à des combinaisons d'agents thérapeutiques ayant des cibles différentes.

LES INSULINOSENSIBILISATEURS *LES BIGUANIDES*

Les biguanides ne sont représentés que par une seule molécule : la metformine ou diméthyl biguanide. C'est l'antidiabétique oral prescrit en première intention chez tout diabétique de type 2 .Les biguanides étant hydrosolubles, ils ne nécessitent pas de transport par des protéines (pas d'interaction avec d'autres médicaments). Ils ne subissent aucune dégradation hépatique, leur élimination est rénale sous forme de métabolites actifs, leur demi-vie plasmatique est courte (2 à 5 h). Le plein effet thérapeutique n'est atteint qu'après 3 à 4 semaines de traitement.

Bien qu'ils ne traversent pas la barrière placentaire, ils sont contre indiqués en cas de grossesse.

La metformine est un médicament de l'insulinorésistance, actif uniquement lorsqu'il existe une insulinosecrétion résiduelle suffisante.
C'est un antihyperglycémiant, sans effet sur la synthèse ou la libération de l'insuline, de ce fait, il n' y a aucun risque d'hypoglycémie ni de prise pondérale.
Son action principale est d'améliorer la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline endogène, de réduire la glycémie basale et postprandiale en diminuant la production hépatique du glucose (inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse).
La metformine favorise également la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire.
Sur le plan moléculaire, elle stimule la glycogène synthétase et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).
D'autres effets sont décrits tel que la baisse des triglycérides et des acides gras libres, une diminution de la tension artérielle systolo-diastolique, une réduction de l'excrétion urinaire d'albumine ainsi qu'une moindre agrégabilité plaquettaire .

Au total, par leur action sur la glycémie, les lipides et l'hémostase, les biguanides apparaissent comme des protecteurs vasculaires susceptibles de prévenir les complications macroangiopathiques du diabète sucré.

La Metformine est commercialisée sous 2 formes
- le Chlorhydrate diméthyl metformine 850 et 1000mg, la posologie usuelle se situe entre 1700 et 2250 mg/jour ; la dose peut être augmentée jusqu'a 3000 mg/jour avec un faible bénéfice thérapeutique supplémentaire et au pris d'une majoration des effets indésirables
- et l'Embonate de metformine cp à 700 mg (2-4 cp/j) qui présente une meilleure tolérance digestive.
Les Biguanides entrainent une baisse de l' HbA1c de 1 à 1,5%.
Les effets secondaires sont dominés par les troubles digestifs, fréquents surtout au début du traitement, à type de douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées, régressant en général en quelques jours.
Quand à l'acidose lactique, complication grave, mortelle dans la moitié des cas, est heureusement exceptionnelle sauf si non-respect des contres indications tel que l'insuffisance rénale et hépatique et les états d'anoxie (insuffisance cardiaque et respiratoire)
Les réactions allergiques cutanées, ainsi que les anémies par malabsorption de vitamineB12 sont rares.
La prise de Metformine est contre indiquée en cas de grossesse, d'infections sévères, de décompensations acido-cétosiques, d' insuffisance rénale (1/2 dose entre 30 et 60ml/mn de clairance à la creatinine.),d'insuffisance hépatique et au décours de situations d'anoxie
Il est important de souligner que les biguanides doivent être arrêtés 48h avant toute anesthésie générale et toute radiographie avec produit de contraste (UIV angiographie etc...), car il y a un risque d'acidose lactique, la réintroduction pourra se faire 48h après l'examen et avec vérification de la fonction rénale.

RALENTISSEURS DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE (LES INHIBITEURS DES ALPHAGLUCOSIDASES)

Les glucides absorbés lors des repas sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides ; puis par les α-Glucosidases en monosaccharides. En effet ; seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs de l'α Glucosidases diminuent et ralentissent l'absorption des sucres, ils ont donc pour objectif de décapiter les hyperglycémies post prandiales, c'est pourquoi ils doivent être pris au début des repas.
L'inconvénient majeur de cette molécule est la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin ; responsable de flatulences, de douleurs digestives et de diarrhées, surtout en début de traitement. Il est donc recommandé de commencer par

une posologie faible : 50 mg par jour, puis d''augmenter progressivement jusqu'à maximum 50 g trois fois par jour. Pris seul, l'acarbose n'entraine pas d'hypoglycémies. Il peut être associé à tous les autres ADO mais il n'y a pas d'intérêt de l'associer à un glinide vu qu'ils agissent tous les deux sur la glycémie post prandiale.
Les inhibiteurs de l'α Glucosidase ont une indication particulière lorsque l'hyperglycémie est essentiellement post prandiale. Ils permettent d'abaisser l'HbA1c de 0,5%.
Ils sont contre indiqué dans l'insuffisance rénale sévère et en cas d'antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

LES INSULINOSÉCRETEURS

On distingue 03 types:
- Les sulfamides hypoglycémiants (SH)
- Les inuslinosecrétagogues d'action rapide et brève (les glinides) .
- Les insulinomimetiques et les insulinomodulateurs .

Les sulfamides hypoglycémiants (SH)

Les SU sont des dérivés des sulfonylurées avec un noyau commun à tous les SH responsable de l'action hypoglycémiante et de deux radicaux (R1 et R2), différents d'un sulfamide à un autre. L'absorption digestive est rapide; quasi complète.
Les SH étant hydrophobes, leur transport dans le sang est assuré après liaison à des protéines transporteuses ce qui explique l'interaction de certains médicaments qui vont potentialiser l'effet hypoglycémiant des SH en déplaçant la liaison avec les protéines.
Tous les sulfamides sont métabolisés au niveau hépatique en métabolites le plus souvent inactifs.
L'élimination des SH est surtout rénale, parfois rénale et biliaire (glibenclamide et glimipiride), le gliquidone est éliminé par voie biliaire.
La demi-vie plasmatique varie d'un produit à un autre : 5 à 6 h pour le glibenclamide plus de 36 h pour le carbutamide.

Les SH traversent la barrière placentaire, d'où leur contre indication en cas de grossesse.
Leur action pancréatique cible le récepteur spécifique (SUR1) présent sur la membrane de la cellule β pancréatique entrainant l'excrétion d'insuline endogène préformée, tout en augmentant la sensibilité de la cellule β à son stimulus fondamental qui est le glucose.
Ils possèdent une action extra pancréatique par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire et de l'activité basale de la glycogène synthase au niveau hépatique.les SH, en administration chronique, réduisent la production du glucose par diminution de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse et diminuent la clairance hépatique de l'insuline.
Le glyclazide aurait une action sur l'hémostase : réduit l'agréabilité et l'adhésivité plaquettaire et augmente la fibrinolyse avec un effet anti oxydant.

Il existe 4 sulfamides hypoglycémiants commercialisés en Algérie :

Le Glibenclamide : qui est un SH de première génération, de moins en moins prescrit du fait de la fréquence élevée des hypoglycémies qu'il entraine.
Le Glimépiride : prescrit en mono prise, la dose thérapeutique se situe entre 1 et 6 mg/jr.
Le Gliclazide : qui existe sous deux formes galéniques, celle à 80mg, prescrit à la dose de 1 à 4 cp/jr en deux prises et celle à libération modifiée (LM) 30mg donnée aussi à la dose de 1 à 4 cp/jr mais en monoprise.
La Gliquidone sous forme de comprimés à 30 mg. Elle a la particularité d'être éliminée essentiellement par voie hépatique et d'avoir une courte durée d'action, d'où la nécessité de le prescrire en trois prises par jour avec une dose maximale de 3cp/jour.

Les principaux effets secondaires des SH sont la prise de poids qui est généralement modeste, entre 2 et 3 Kg mais surtout les hypoglycémies qui peuvent être sévères et prolongées du fait de la longue durée d'action des molécules. Le risque hypoglycémique est majoré chez les sujets âgés et en cas de dénutrition. Il convient donc d'être vigilent dans ce genre de situation en donnant de faibles doses de SH à courte durée d'action ou en optant pour une autre classe thérapeutique. D'autres effets secondaires ont été décrits mais sont rares tel que les réactions allergiques, des hépatites cytolytiques et des perturbations hématologiques. Les contre indications des SH sont représentées par : l'insuffisance rénale et hépatique, l'allergie aux sulfamides, et la grossesse.
Les interactions médicamenteuses avec les SU sont nombreuses avec soit potentialisation ou inhibition de leur effet hypoglycémiant.
L'action hypoglycémiante des SH est potentialisée par l'alcool, les sulfamides antibactériens, les anti-inflammatoires non stéroîdiens, l'aspirine, les anticoagulants coumariniques, les bêtabloquants, le miconazole,le clofibrate etc...
L'action hypoglycémiante est inhibée par les diurétiques thiazidiques, les corticoïdes, les barbituriques, les bêtamimétiques, l'alcoolisme chronique.

Les glinides

Ce sont des insulinosecrétagogues d'action rapide et brève, ils ont un mécanisme d'action similaire à celui des SH mais le site de liaison sur la cellule β pancréatique est différent. La différence avec les SH repose sur leur élimination essentiellement hépatique et leur durée d'action courte ils doivent donc être administrés à chaque repas. Il s'agit de molécules contrôlant les excursions glycémiques post prandiales avec un risque d'hypoglycémies à distance des repas beaucoup plus faible qu'avec les SH et une prise de poids moins importante. Le Repaglinide - qui est le seul Glinide disponible en Algérie- existe sous forme de comprimés de 0,5 - 1 et 2mg. Il dois être administré à chaque repas, en débutant par des doses faibles (0,5mg par prise) puis en augmentant progressivement par paliers en fonction des glycémies post prandiales sans dépasser la dose maximale de 4mg 4 fois par jour.
Il est inutile d'associer un SH et un Glinide.
Les Glinides peuvent être administrés en ca d'insuffisance rénale modérée, jusqu'a une clearance de 30ml/mn. Ils sont contre indiqués en cas d'insuffisance hépatique.

les insulinomodulateurs

les Gliptines

Les inhibiteurs de la DPP-4 : ou Gliptines

Les incretines sont des hormones entero-endocrines secretées en réponse aux repas. En cas de déséquilibre prolongé du diabète, la réponse insulinique au GLP1 baisse d'un facteur 2 à 5 et est restaurée après injection au glp1. Pour cela, les incretinomimétiques font appel aux analogues du GLP1,*nouvelle classe thérapeutique dont nous ne parlerons pas dans cette article vu que ce sont des therapeutiques injectables* . La seconde perspective innovante, est représentée par les incretinopotentialisateurs ou gliptines ,capables d'allonger la durée de vie du GLP1 endogéne. Les gliptines sont des inhibiteurs competitifs de la DPP4,ils améliorent le profil glycémique par une majoration des concentrations circulantes de GLP1 endogène
Les Gliptines ne stimulent pas directement l'insuinosécrétion, ils potentialisent et accentuent l'effet de l'hyperglycémie sur la sécrétion d'insuline. En l'absence d'hyperglycémie il n'y a donc pas de stimulation de l'insulinosécrétion. Ces médicaments agissent surtout sur la glycémie post prandiale, ils entrainent une baisse de l'HbA1c de 0,7 à 0,8%.
Si plusieurs molécules sont disponibles dans le monde (Sitagliptine,Linagliptine,Vildaglitine,Saxagliptine) la Sitagliptine est la seule Gliptine disponible en Algérie.
Elle a obtenue son autorisation de mise sur le marché (AMM) mais n'est pas encore remboursée. Sa posologie est d'un comprimé de 100 mg une fois par jour, indépendamment de l'heure du repas.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/mn), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère le dosage de Sitagliptine approprié est de 25 mg /j.

Contrairement aux autres insulinosécréteurs par voie orale, les inhibiteurs de la DPP4 n'entrainent pas de prise pondérale ni d'hypoglycémies, sauf en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide et de l'insuline doit donc être envisagée lors de l'introduction d'une Gliptine en association avec ces thérapeutiques. La sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de DPP4 est bien démontrée pour les 3 grandes études, SAVOR, EXAMINE et TECOS.Les inhibiteurs de DPP4 en tant que classe thérapeutique n'augmentent pas le risque d'insuffisance cardiaque, question qui reste posée pour seulement la Saxagliptine.

LES INHIBITEURS DU SGLT2 *GLIFLOZINES*

Il s'agit de la dernière classe thérapeutique anti diabétique mise sur le marché, elle n'est pas encore disponible en Algérie. Ces médicaments bloquent le co-transporteur Sodium-Glucose de type 2 au niveau du rein responsable de la réabsorption tubulaire du Glucose.. Ils augmentent donc la fuite urinaire du Glucose permettant d'abaisser l'HbA1c de 0,6 à 0,8% et une perte pondérale de 2 à 3 Kg. Ils entrainent aussi une discrète polyurie et donc une baisse de la pression artérielle de l'ordre de 3 mm Hg. Cette classe thérapeutique a l'avantage de ne pas être pourvoyeuse d'hypoglycémies. Leur action n'étant pas dépendante de la fonction β pancréatique ; ils sont actifs à tous les stades du diabète à condition d'avoir une fonction rénale conservée. L'introduction du traitement par Glifozine n'est pas indiquée lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/mn. Les effets indésirables rencontrés sont essentiellement les mycoses génitales surtout chez la femme et les infections urinaires basses (cystites). Les manifestations liées à une déplétion volémique (hypotension, déshydratation) sont rares, mais il convient d''être vigilant chez les sujets âgés et les patients traités par diurétiques de l'anse.

Une augmentation de cas d''amputation d'orteils chez les patients sous canagliflozine dans les deux essais cliniques CANVAS et CANVASR a été notée .Le mécanisme incriminé n'est pas bien établi , cependant l'hypothèse de l'hypovolémie aggravé par une éventuelle prise de diurétique chez des patients à haut risque de lésion de pied est avancée.

Ce risque n'a pas été observé avec deux médicaments de cette classe (dapagliflozine et empagliflozine)cependant la prudence reste de mise.

Des données préliminaires avec la dapagliflozine et la canagliflozine montrent une tendance à l'atteinte osseuse.

Des cas d'acidocétoses euglycémiques ont été décrits, il est prudent d'éviter la prescription de cette classe thérapeutique chez les patients à haut risque (alcoolisme avec trouble de la néoglucogenèse et patients avec faibles apports en hydrate de carbone).

Concernant les etudes de sécurité cardiovasculaire, l'étude Emparegoutcome avec l'empagliflozine a montré non seulement une sécurité mais un bénéfice cardiovasculaire avec une baisse significative de la mortalité CV et une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les résultats des études en cours avec les autres molécules de cette classe fourniront un éclairage certain.

Les inhibiteurs du SGLT2 sont à favoriser si on préconise une perte pondérale sans hypoglycémies .Par contre on doit les éviter chez les patients à risque élevé d'infection urinaire et génitale, chez les sujets âgés fragiles à risque hypovolémique ou de déshydratation et chez ceux à risque de lésion de pied diabétique.

CONCLUSION

Devant les nombreuses innovations thérapeutiques antihyperglycemiantes , le praticien est souvent confronté aux dilemmes décisionnels dans le choix thérapeutique. La balance benefice/risque d'un traitement antidibétique doit être évaluée pour chaque patient en fonction de l'âge, des comorbidités, et du risque hypoglycemique.

Durant la dernière décennie le traitement oral du diabète s'est enrichi par l'avènement de deux classes pharmacologiques à savoir les inhibiteurs de DPP4 et les inhibiteurs du SGLT2,ces molécules ont un avantage en terme de perte ou de neutralité pondérale et un moindre risque d'hypoglycémie.Cependant leur cout est élevé et ne sont pas tous disponibles dans notre pays

Les anciennes molécules telles que les sulfamides et plus récemment les glinides associées à la metformine restent le traitement le plus utilisé en bithérapie dans notre pays, ce choix est guidé par la disponibilité des molécules. ■

RÉFERÉNCES

1-JF Blicklé – Quelle place pour les nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète du sujet âgé – MMM Oct 2016 – Vol 10 – N 06.

2-AJ Scheen – Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historiques et médico-économiques – MMM ; Mars 2016 – Vol 09 – N 02.

3-N.Buysschaert et col – La Metformine revisitée et consolidée en 2016 : un point de vue consensuel de l'Afrique à l'Europe –MMM Mars 2016 – Vol 10 – N 02.

4-A.J.Scheen-actualitéActualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2- Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 1518-25

5-K. Mohammedi, S. Olivier, R. Roussel. La sitagliptine, inhibiteur de la DPP-IV : un nouvel antidiabétique oral. MMM 2008 ; 2 – 2 : 160.

6-A.Grimaldi – traité de diabétologie – JF Blicklé hypoglycémiants oraux. Flammarion 2009

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: DIAMICRON ˚ 30 mg , comprimé à libération modifiée. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Un comprimé contient 30 mg de gliclazide. La liste complète des excipients: Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, zmaltodextrine, hypromellose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc gravé sur les deux faces (« DIA 30 » sur une et sur l'autre) 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques: Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. 4.2. Posologie et mode d'administration: Voie orale. La dose quotidienne peut varier de 1 à 4 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s) en entier. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale: La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. • si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien, • si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Relais de DIAMICRON˚ 80 mg, comprimés par DIAMICRON˚ 80 mg, comprimés à libération modifiée: 1 comprimé de DIAMICRON˚ 80 mg est comparable à 1 comprimé de DIAMICRON˚ 80 mg. Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON ˚ 30 mg : DIAMICRON ˚ 30 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON ˚ 30 mg , c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques oraux: DIAMICRON ˚ 30 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON ˚ 30 mg , un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières Sujets âgés DIAMICRON ˚ 30 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Patients atteints d'une insuffisance rénale Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie: • états de dénutrition ou de malnutrition, • pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), • sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, • pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse); Il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de DIAMICRON ˚ 30 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas de données chez l'enfant. 4.3. Contre-indications: • hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides; • diabète de type 1; • pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; • insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; • traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5); • allaitement (voir rubrique 4.6). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Hypoglycémies: ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris prise de petit-déjeuner). Il est important d'absorber régulièrement des hydrates de carbone, le risque d'hypoglycémie étant majoré en cas de repas pris tardivement, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone. L'hypoglycémie peut survenir plus particulièrement en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiants. Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiants (voir rubrique 4.8). Certains épisodes peuvent être sévères et prolongés. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours. Une sélection soigneuse des patients, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires pour diminuer le risque d'hypoglycémies. Facteurs favorisant le risque d'hypoglycémie: • refus ou incapacité du patient à coopérer (particulièrement chez les sujets âgés); • malnutrition, horaire irrégulier des repas, repas sauté, période de jeûne ou modification du régime; • déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone; • insuffisance rénale; • insuffisance hépatique sévère; • surdosage en Diamicron; • certains désordres endocriniens: troubles thyroïdiens, insuffisance hypophysaire et surrénale; • administration concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5). Insuffisances rénale et hépatique: la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie du gliclazide peuvent être modifiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, l'hypoglycémie pouvant être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée. Information du patient: Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes (voir rubrique 4.8), son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliquées au patient et à sa famille. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Déséquilibre glycémique L'équilibre glycémique d'un patient traité par un antidiabétique oral peut être modifié en cas de survenue des événements suivants : fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale. Dans certains cas, il peut être nécessaire de recourir à l'insuline. L'efficacité hypoglycémiante de tout antidiabétique oral, y compris le gliclazide, peut s'atténuer au cours du temps chez de nombreux patients: ceci peut être lié à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au traitement. Ce phénomène est appelé échec secondaire pour le distinguer de l'échec primaire, dans lequel le médicament est inefficace dès la première utilisation. Avant de classer un patient parmi les échecs secondaires, on évaluera les possibilités d'ajustement de la dose et du suivi du régime alimentaire. Analyses biologiques La mesure du taux d'hémoglobine glyquée (ou de la glycémie à jeun) est recommandée pour évaluer le contrôle glycémique. Une autosurveillance glycémique peut aussi être pratiquée. Les médicaments de la classe des sulfonylurées sont susceptibles d'entraîner une anémie hémolytique chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogènase). Le gliclazide appartenant à cette classe, des précautions doivent être prises chez les patients déficients en G6PD et un traitement appartenant à une autre classe thérapeutique que les sulfonylurées doit être envisagé. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions 1) Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'hypoglycémie Association contre-indiquée + Miconazole (voie générale, gel buccal) Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma. Associations déconseillées + Phénylbutazone (voie générale) Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiants (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et /ou diminution de leur élimination). Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance: adapter s'il y a lieu la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt. + Alcool Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations nécessitant des précautions d'emploi + Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, des hypoglycémies peuvent survenir lors d'un traitement concomitant par les médicaments suivants Autres antidiabétiques (insuline, acarbose, metformine, thiazolidinediones, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, agonistes des récepteurs GLP-1), bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des recepteurs-H2, IMAO, sulfonamides, clarithromycine et anti-inflammatoires non stéroïdiens. 2) Les produits suivants risquent d'entraîner une augmentation de la glycémie Association déconseillée + Danazol Effet diabétogène du danazol. Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt. Associations nécessitant des précautions d'emploi + Chlorpromazine (neuroleptiques) À fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt. + Glucocorticoïdes (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide: Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après leur arrêt. + Ritodrine, salbutamol, terbutaline: (Voie I.V.) Elévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants. Renforcer la surveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline. Associations à prendre en compte + Anticoagulants (warfarine….) Les sulfamides hypoglycémiants peuvent entraîner une majoration de l'effet anticoagulant pendant le traitement. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. 4.6. Grossesse et allaitement: Grossesse: Il n'existe pas de donnée clinique concernant l'administration du gliclazide chez la femme enceinte ; peu de données existent avec d'autres sulfonylurées. Chez l'animal, le gliclazide n'est pas tératogène. Le contrôle du diabète doit être obtenu avant la conception afin de réduire les risques de malformations congénitales dus à un diabète mal équilibré. Pendant la grossesse, les antidiabétiques oraux ne sont pas appropriés, l'insuline constitue alors le traitement de choix du diabète. Il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. Allaitement Il n'existe pas de donnée sur le passage du gliclazide ou de ses métabolites dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, le gliclazide est contre-indiqué chez la femme qui allaite. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: DIAMICRON ˚ 30 mg n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. 4.8. Effets indésirables: Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: Hypoglycémies Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, le traitement par Diamicron peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiants montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables Des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Eruptions cutanéo-muqueuses: rash, prurit, urticaire, angio-oedème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique). • Troubles hématologiques: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effets de classe : • Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, les effets indésirables suivants ont été observés: érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopénie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. 4.9. Surdosage: un surdosage en sulfamides hypoglycémiants peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signe neurologique, doivent absolument être corrigés par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du régime alimentaire. Une surveillance stricte doit être poursuivie par le médecin jusqu'à ce que le patient soit hors de danger. Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide de 50 mL d'une solution glucosée concentrée (20 à 30%), suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10%) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 1 g/L. Une surveillance étroite du patient sera instaurée et renforcée si besoin par le médecin en fonction de l'état du patient. Du fait de la forte liaison du gliclazide aux protéines, une dialyse n'est pas nécessaire. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques: classe pharmacothérapeutique sulfamide hypoglycémiant – dérivé de l'urée, code ATC : A10BB09 (Voies digestives et métabolisme) Le gliclazide est un sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral, possédant un hétérocycle azoté à liaison endocyclique, ce qui le différencie des autres sulfamides. Le gliclazide diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. L'augmentation de la sécrétion d'insuline et de peptide-C qui suit la prise d'un repas persiste après 2 ans de traitement. En plus de ces propriétés métaboliques, le gliclazide présente des propriétés hémovasculaires. Effets sur la libération d'insuline Chez le diabétique de type 2, en présence de glucose, le gliclazide restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion. Une augmentation significative de la réponse insulinique est observée en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires Le gliclazide diminue le processus de microthrombose par deux mécanismes qui pourraient être impliqués dans les complications du diabète: • une inhibition partielle de l'agrégation et de l'adhésivité plaquettaires ainsi qu'une diminution des marqueurs d'activation plaquettaire (bêta thromboglobuline, thromboxane B2); • une action sur l'activité fibrinolytique de l'endothélium vasculaire avec une augmentation de l'activité t-PA. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques: absorption Après administration orale, la concentration plasmatique augmente progressivement jusqu'à la 6ème heure pour atteindre un plateau entre la 6ème et la 12ème heure. Les variations ntra-individuelles sont faibles. L'absorption du gliclazide est complète. La prise alimentaire ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption. Distribution La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. Le volume de distribution est d'environ 30 litres. Une prise unique quotidienne de DIAMICRON ˚ 30 mg permet le maintien d'une concentration plasmatique efficace de gliclazide pendant 24 heures Biotransformation Le gliclazide est principalement métabolisé au niveau hépatique. L'excrétion est essentiellement urinaire ; moins de 1% est retrouvé sous forme inchangée dans les urines. Aucun métabolite actif circulant n'a été détecté. Elimination La demi-vie d'élimination du gliclazide est de 12 à 20 heures. Linéarité / Non linéarité Jusqu'à la dose de 120 mg, il existe une relation linéaire entre la dose administrée et l'aire sous la courbe des concentrations (AUC). Populations particulières: Sujets âgés: chez le sujet âgé, aucune modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée chez l'homme. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Incompatibilités: sans objet. 6.2. Durée de conservation: 3 ans. 6.3. Précautions particulières de conservation: à conserver en dessous de 30°C. 6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur: plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **6.5. Mode d'emploi:** Pas d'exigence particulière. 7. CONDITION DE DELIVRANCE LISTE I 8. PRESENTATION Boite de 30 comprimés 9. NUMERO DE LA **DECISION D'ENREGISTREMENT** 13/06/14A 303/040 **10. TITULAIRE DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT LES LABORATOIRES SERVIER** – France 50 RUE CARNOT 92284 SURESNES CEDEX-France 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: mars 2013

Insulinothérapie

M.Belhadj *(belhadj.mohamed@gmail.com)*

Service de Médecine interne-diabétologie, E.H.U. Oran.

RESUMÉ

L'histoire de l'insuline a été jalonnée par plusieurs prix Nobel mais elle est loin d'être terminée. Depuis les premières insulines insuffisamment purifiées et assez immunogènes, sont arrivées sur le marché : les insulines mono-pics, les mono-composées, les humaines, les analogues de l'insuline et actuellement l'industrie pharmaceutique est sur des projets multiples et variés portant sur l'amélioration des profils insuliniques et sur leur longue durée d'action.

L'insuline est le traitement incontournable du diabète de type 1. Dans le traitement du diabète de type 2 elle n'est pas obligatoires tant que les mesures hygiéno-diététiques et les antidiabétiques oraux contrôlent l'équilibre métabolique. Toutefois l'insulinothérapie devient indispensable devant l'échec de toutes ces mesures thérapeutiques et on parle alors de diabète insulino-nécessitant ou insulino requérant. Différents schémas insuliniques existent mais il s'agit de trouver celui qui s'adapte le mieux au profil du patient.

INTRODUCTION

La sécrétion insulinique physiologique est permanente au cours de la journée, avec des pics sécrétoires très prononcés survenant après les repas et une sécrétion beaucoup plus faible à distance de ceux-ci. Elle est de 0,6 U/kg/j soit 40 unités en moyenne pour une personne pesant 70 kg. Son profil nycthéméral est de 40 à 50% pour la sécrétion basale et de 50 à 60% pour la sécrétion prandiale. Quels que soient les moyens (injections ou pompes), les traitements utilisés viseront à mimer cette insulino-sécrétion, avec une insulinisation basale minimale mais ininterrompue tout au long de la journée et des pics d'insulinémie post prandiaux suffisants pour contrer l'effet hyperglycémiant des repas et suffisamment brefs pour éviter les hypoglycémies à distance **(Figure1).**



Figure 1 : Profil glycémique nycthéméral du sujet sain

Les insulines

Toutes les insulines humaines sont mono-composées ou hautement purifiées.

Dans la majorité des pays ,dont l'Algérie, la concentration de l'insuline est de 100 unités / ml, celle correspondant à 40 unités / ml est devenue exceptionnelle.

Les insulines humaines permettent une baisse de l'HbA1c similaire à celle des analogues.

Leur concentration reste élevée loin des repas exposant au risque hypoglycémique.

Les analogues de l'insuline

Ce sont des insulines modifiées dans leur structure chimique dans le but d'obtenir un effet plus rapide que l'insuline dite rapide et une libération plus stable que celle des insulines humaines dites retard.

Elles exposent à moins d'hypoglycémies.

Pharmacocinétique

La cinétique des insulines est importante à connaître pour le choix des schémas thérapeutiques.

Elle est caractérisée par trois paramètres :

-leur début d'action,

-leur période d'activité maximale

-et leur fin d'action **(Tableau 1)**

Ce qu'il faut connaître

Avec les insulines retard il peut y avoir une variabilité intra et interindividuelles de 25 à 50% dépendant :

- du site d'injection : absorption plus rapide au niveau de l'abdomen (abdomen > bras > cuisse)
- de la taille de l'aiguille : 5, 8, 12 mm (ID / SC / IM)
- de la technique d'injection : aiguille à 90° ou à 45°.
-de la vitesse d'injection (ne pas retirer l'aiguille rapidement)
-de l'activité musculaire du site d'injection
-de la température ambiante et massage local
-de l'homogénéisation de la suspension (surtout insuline prémix)
- du stockage entre (6-8°) (attention ne pas congeler), ne doit pas dépasser un mois à plus de 25°
-du délai entre l'injection et le repas (insuline humaine 20 mn avant, analogue juste avant ou jusqu'à 15 mn après le repas pour les analogues rapides).

Tableau 1:Paramètres pharmacocinétiques des insulines disponibles en Algérie.

Type d'insuline	Début d'action	Maximum d'action	Fin d'action	Présentation
Insulines humaines rapides (Délai entre l'injection et repas 30 mn)				
Umuline®	20 min	2 h	6 - 8 h	Cartouche penfill 3cc
Actrapid®	20 min	2 h	6 - 8 h	Cartouche penfill 3cc Flacon 5 et 10cc
Insudalrapid®	20 min	2 h	6 - 8 h	Flacon 5 et 10cc
Insulines humaines intermédiaires				
Insulatard®	1h30	4 à 6h	12 à 16h	Cartouche penfill 3cc Flacon 5 et 10cc
Insudal basal®	1h30	4 à 6h	12 à 16h	Flacon 5 et 10cc
Insulines humaines mixtes				
Mixtard® 70/30	30 min	1 à 3h	12h	Cartouche penfill 3cc Flacon 5 et 10cc
InsudalComb 25®	30 min	1 à 3h	12h	Flacon 5 et 10cc
Insulines analogues rapides (Injection juste avant les repas ou 15 mn après le début du repas)				
Aspart (NovoRapid®)	5 à 10min	30 min	3 à 5h	Stylo jetable 3cc
Glulisine (Apidra®)	5 à 10min	30 min	3 à 4h	Stylo jetable 3cc
Lispro (Humalog®)	5 à 10min	30 min	3 à 5h	Stylo rechargeable 3cc
Insulines analogues mixtes				
BiAspart 30 NovoMix® 30	15 min	1 à 4 h	12h	Stylo jetable 3cc
Humalog Mix® 25	15 min	1 à 4 h	12h	Stylo rechargeable3cc
Humalog Mix® 50				Stylo rechargeable3cc
Insulines analogues basales (Lentes)				
Glargine (Lantus®)	2 à 5h	Profil en plateau	18 à 24h	Stylo jetable 3cc Flacon 5 et 10cc
Detemir(Levemir®)	2 à 5h	Profil en plateau	16 à 20h	Stylo jetable 3cc

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INSULINE

Les hypoglycémies

le groupe des experts de l'ADA propose une valeur seuil de 0,70 g/l et distingue les hypoglycémies symptomatiques documentées, les hypoglycémies asymptomatiques (abaissement glycémique sans symptômes cliniques), les hypoglycémies symptomatiques probables (non confirmées par une mesure glycémique). L'hypoglycémie est dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne.

Les lipodystrophies

les lipohypertrophies sont un renflement du tissu adipeux semblable à une tumeur bénigne, elles sont bien plus fréquentes que les lipoatrophies qui forment des petits creux aux sites des injections. 20 à 25% des patients sous insuline présentent des lipodystrophies, pour peu qu'on les cherche vraiment. Ils sont souvent plus faciles à reconnaitre au palper qu'à la vue. Par ailleurs la résorption de l'insuline injectée à leur niveau est très erratique. Ils exposent aux hypoglycémies et aux hyperglycémies. La rotation des sites d'injection permet de les réduire. Le contrôle glycémique s'améliore lorsque leur taille diminue.

L'allergie à l'insuline

les réactions allergiques à l'insuline sont rares avec les insulines recombinantes ou purifiées. Des réactions locales retardées peuvent survenir aux sites d'injection dans 1% des cas lors du premier mois, disparaissant en quelques semaines alors que le traitement est maintenu. Il s'agit d'une papule ou d'un nodule prurigineux survenant dans les 24 à 48 heures après l'injection. Des réactions immédiates urticariennes sont rapportées. Le traitement consiste à changer de type d'insuline. On a rarement recourt à une désensibilisation.

La neuropathie insulinique

si l'aggravation de la rétinopathie suite à la normalisation rapide de la glycémie est bien connue, celle de la neuropathie l'est moins. Beaucoup de cas sont rapportées notamment à la suite de greffes d'ilots ou chez des diabétiques de type 2 très mal équilibrés sous ADO et mis sous insuline. Le traitement consiste dans ce cas à baisser progressivement la glycémie en diminuant les doses de l'insuline mais sans l'arrêter.

LES INDICATIONS DE L'INSULINE

Insulinothérapie dans le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est secondaire à une destruction des cellules β du pancréas souvent d'origine auto-immune. Le traitement est donc substitutif ; il devient vital lorsque la déficience insulino sécrétrice est totale.

Tout arrêt de l'insulinothérapie peut mettre rapidement le pronostic vital en jeu. Au début de la maladie on peut assister à une période de rémission qui dure quelques semaines à quelques mois et où les besoins en insuline sont minimes ou le deviennent.

Il est recommandé de ne pas arrêter l'insulinothérapie durant cette période même si les doses semblent homéopathiques et profiter de cette accalmie pour bien inculquer au patient ou à ses parents, quand il s'agit d'un enfant, les notions fondamentales d'éducation thérapeutique. L'initiation de l'insulinothérapie chez le diabétique de type1 nécessite souvent une hospitalisation conventionnelle ou de jour, pour assurer une éducation thérapeutique ciblant en premier lieu : la maitrise des techniques d'injection de l'insuline, l'autocontrôle glycémique et les conduites à tenir devant une hypoglycémie et une hyperglycémie.Le schéma basal bolus est le plus approprié pour le traitement du diabète de type1.Les autres schémas d'insulinothérapie proposés par les pédiatres ou les diabétologues adultes ne permettent pas de mimer la sécrétion physiologique de l'insuline mais peuvent être légitimés au début de la maladie ou chez certains patients qui n'arrivent pas à gérer des schémas complexes. La pompe à insuline en dehors du frein économique est la plus indiquée chez l'enfant diabétique de type 1.

Le diabète de type 1 chez l'adulte est généralement à début lent (Latent Auto-immune Diabetes in Adults : type LADA), il est souvent confondu avec le diabète de type 2. L'évolution clinique (amaigrissement, fatigue, présence de corps cétoniques) et les marqueurs biologiques permettent d'asseoir le diagnostic.

Initiation de l'insulinothérapie.

Le traitement initial par insuline nécessite de fréquents réajustements des doses (titration) en tenant compte des variations de l'alimentation et de l'activité physique. La titration consiste habituellement à augmenter ou à diminuer la dose de 2 U (ou 1 unité chez l'enfant) si la glycémie correspondante ne répond pas à l'objectif deux jours consécutifs.On doit normaliser prioritairement la glycémie à jeun (le matin avant le petit déjeuner) mais l'objectif final est d'obtenir également des glycémies postprandiales normalisées **(tableau 2).**

Tableau 2: Algorithme pour ajuster la dose d'insuline en fonction des valeurs de la glycémie.

Glycémie élevée 2 jours consécutifs	Augmenter de 2 unités la dose
→ avant le petit déjeuner→	- d'insuline lente du soir
→ avant le déjeuner →	- du matin d'insuline à action courte
→ avant le diner → →	- du matin d'insuline à action lente - ou augmenter à midi l'insuline rapide
→ avant le coucher →	- avant le diner d'insuline rapide

En cas d'hypoglycémie le même algorithme inversé peut être utilisé (hypoglycémie = baisser de 2 unités la dose correspondante).

Objectifs du traitement dans les diabètes de type 1.

-Objectifs généraux : assurer le meilleur état de santé possible et permettre une longévité normale sans altération importante de la qualité de vie

-Objectifs spécifiques : glycémie à jeun entre 0,80 g/l et 1,30 g/l, glycémie post prandiale inférieure à 1,80 g/l et HbA1c < 7,5% (chez l'enfant).

L'insuline en stylos offre de multiples avantages pour le malade :

-Commodité d'emploi car il n'est plus nécessaire de préparer l'injection d'insuline

-L'injection est plus simple et bien plus discrète

-La possibilité d'utiliser des insulines pré mélangées permet aux patients âgés, en particulier ceux qui ont une vue faible ou de l'arthrite, de gérer leur propre diabète.

-L'utilisation des stylos améliore l'observance chez l'enfant et l'adolescent.

Insulinothérapie dans le diabète de type 2 (diabète insulino nécessitant)

Le déficit insulinique endogène estimé à 50% au moment de la découverte du diabète de type2 continue à progresser et après en moyenne une dizaine d'année on assiste à un échappement thérapeutique aux antidiabétiques oraux indiquant l'instauration d'une insulinothérapie.

En définitif, tôt dans le cours de la maladie, il faut informer le diabétique de l'inéluctable escalade thérapeutique et du recours à l'insulinothérapie à plus ou moins long terme. La situation la plus fréquente correspond à un sujet ayant une HbA1c supérieure à 8 % et traité par des antidiabétiques oraux à dose maximale tolérée. Dans ce cas, c'est l'hyperglycémie basale (jugée sur les glycémies à jeun) qui est prépondérante par rapport à l'hyperglycémie postprandiale.

Les différentes recommandations internationales autorisent d'initier l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2 : par une insuline basale, une premix, 2 premix ou par une NPH (lorsque les analogues del'insuline ne sont pas accessibles).

Initiation de l'insulinothérapie

Mise en route de l'insuline chez le diabétique de type 2, après échec des ADO :

-NPH au coucher + ADO (schéma bed time)

-ou analogue lent + ADO (insulinothérapie basale)

-ou prémix le soir + ADO

On commencer par une dose de (0,2 u/kg/j) en moyenne 10 à 12 unités d'insuline basale puis on augmente tous les 2 jours de 2 unités jusqu'à l'obtention d'une glycémie à jeun comprise entre 0,80 et 1,30 g/l.A ce stade on garde l'association d'ADO que le malade prenait (metformine associée à un insulino sécréteur ou à une autre classe thérapeutique).

Après instauration d'une insulinothérapie basale, l'auto surveillance glycémique comprend dans tous les cas une glycémie au réveil et une glycémie avant le dîner en cas d'association avec un sulfamide.

La décision d'intensifier l'insulinothérapie se prend au cours de la consultation trimestrielle sur la base des résultats de : l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la dose quotidienne d'insuline.

Si les glycémies à jeun atteignent l'objectif et l'HbA1c reste élevée il faut intensifier (passer à la 2ème étape du schéma choisi)

Si le sujet présente des hypoglycémies fréquentes lors des titrations de l'insuline basale ou si les doses d'insuline d'insuline basale sont supérieures à 0,5 u/kg/jour passez à 2 injections par jour.

Intensification de l'insulinothérapie

Dès qu'on introduit une insuline rapide seule ou associée à une insuline intermédiaire on arrête les ADO insulino sécréteurs. La metformine sera gardée quel que soit le schéma d'intensification de l'insulinothérapie.L'association insuline et metformine réduit l'HbA1c de 1,5 % avec une économie d'insuline de 30 %. L'intensification se poursuit en fonction du schéma d'initiation :

-soit schéma basal plus : 1 analogue lent le soir ou le matin et 1 analogue rapide au moment du repas le plus hyperglycémiant. L'intensification ultérieure se fera vers un basal bolus.

-On peut également intensifier en ajoutant un analogue du GLP1 à l'insuline basale

-soit schéma utilisant 2 insulines prémix : 1 injection le soir au diner puis 1 injection au petit déjeuner (généralement doses identiques). Si le contrôle est insuffisant on rajoute une 3ème injection au repas de midi (on commence par 4 à 6 unités puis on adapte les doses ultérieurement) en prenant soin de diminuer un peu la dose de la premix du matin. Le schéma avec des premix ne peut être proposé qu'aux sujets respectant les horaires des repas. **(Tableau 3)**

Tableau 3: Critères de choix entre schéma premix et basale bolus (d'après Liedl)

Facteur	Traitement premix	Traitement basal- bolus
Préférence du patient par rapport à la fréquence d'injection	Préférence pour un nombre restreint d'injections	Aucun problème avec plusieurs injections
Fréquence de l'ASG	Pas de volonté à suivre une ASG intensive	Excellente disposition à suivre une ASG intensive
Variabilité du style de vie et des moments des repas	Activité quotidienne routinière	Activité quotidienne non routinière
Présence de HGPP	HGPP modérée	HGPP importante
Attitude du patient à suivre le trt prescrit	Aptitude modérée	Aptitude importante
Soutien éducatif et affectif	Soutien limité	Soutien disponible

ASG : auto-surveillance glycémique.

Chez les patients âgés, un programme à 2 injections, avec des insulines rapides-intermédiaires pré mélangées peut renforcer l'observance. Chez les patients âgés dont l'alimentation est irrégulière, on peut administrer un analogue rapide de l'insuline 15 minutes après le repas, une fois évaluée la ration calorique exacte.
Les recommandations 2017 de l'A.D.A. (American Diabetes Association) permettent le passage d'un schéma à un autre à n'importe quelle étape de l'intensification. **(Figure 2).**

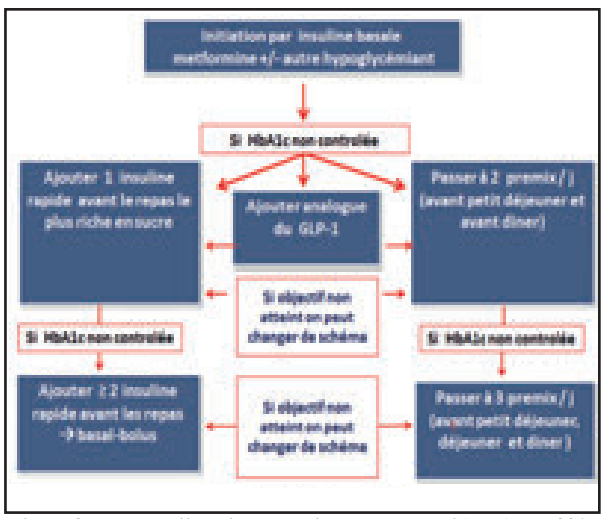


Figure 2: schéma d'insulinothérapie proposé par l'A.D.A. en 2017

Les objectifs glycémiques

L'auto-surveillance glycémique est obligatoire chez tout patient diabétique insuliné. Selon l'A.D.A. la glycémie à jeun doit se situer entre 0,80 g/l et 1,30 g/l et la post prandiale doit être inférieure à 1,80 g/l. Quant à l'hémoglobine gliquée (HbA1C) elle est personnalisée selon les paramètres ci-dessous **(Figure 3).**
On admet généralement qu'elle doit être inférieure à 7% avant la survenue d'un accident cardio vasculaire. Chez le sujet très âgé et fragile on peut admettre une HbA1C à 8,5%.
Cette auto-surveillance est inutile si elle ne permet pas au patient diabétique de pratiquer un autocontrôle glycémique c'est-à-dire modifier ses doses d'insuline afin d'atteindre un équilibre glycémique adéquat. **(Figure 3)**

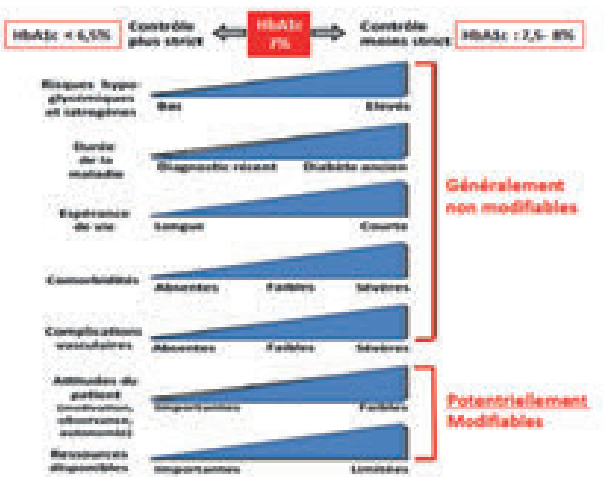


Figure 3:Paramètres servant à la détermination de l'objectif de l'HbA1c.

Insulinothérapie pendant la grossesse diabétique

bien que plusieurs hypoglycémiants oraux ont prouvé leur innocuité durant la grossesse ,aucun d'entre eux n'a obtenu son AMM pour cette indication. En 2017 seule l'insulinothérapie est indiquée pendant la grossesse chez la femme diabétique. Les insulines humaines, les analogues lents (detemir et glargine) et les analogues rapides (novorapid) peuvent être utilisés pendant la grossesse.

Insulinothérapie etcomplications graves liées à la microangiopathie

à équilibre égal aucune étude n'a prouvé la supériorité de l'insuline sur les ADO mais il est de bonne règle d'opter pour une insulinothérapie qui permet une meilleure maitrise des glycémies.

Insulinothérapie transitoire

devant toute affection aigue ou intervention chirurgicale, il est recommandé de mettre le patient diabétique sous insuline. Une attention particulière doit être accordée au diabétique qui vomit (il doit être insuliné pour éviter l'hyperglycémie majeure et mis sous perfusion glucosé pour éviter l'hypoglycémie).

Les 4 règles de l'insulinothérapie

Ces règles simples permettent de mener correctement une insulinothérapie.
1-Régler la glycémie du réveil en évitant l'hypoglycémie nocturne.
2-Effectuer la triple adaptation des doses :
-En fonction de l'auto-surveillance (voir algorithme)
-En prévision d'une activité sportive (baisser la dose d'insuline de 20 à 50% en fonction de l'intensité et de la durée de l'effort et vérifier la glycémie avant, pendant et après cette activité)
-Devant une hyperglycémie > 3 g/l il faut augmenter la dose de l'insuline rapide sans attendre le lendemain).
3-Garder le même territoire d'injection correspondant à un moment donné de la journée pour éviter la variabilité intra-individuelle.
4- Savoir prévenir et traiter l'hypoglycémie (connaître les signes d'hypoglycémie et savoir la traiter.

L'hyperglycémie au lever

Elle peut être liée à plusieurs mécanismes :
-Elle est souvent témoin d'une insuffisance de titration, il est recommandé d'augmenter la dose de la basale jusqu'à un total de 0,5 unités par kilo de poids. Au-delà de cette dose il faut envisager une intensification (passage à 2 injections par jour)
-Par ailleurs une hypoglycémie nocturne peut être à l'origine d'une hyperglycémie au lever par mobilisation de la glycogénolyse. Dans ce cas il faut diminuer la dose d'insuline correspondante.
-Le phénomène de l'aube peut à son tour expliquer des hyperglycémies au lever difficiles à juguler.
Chez les non-diabétiques, la glycémie a tendance à s'élever pendant les 2-3 h qui précèdent le réveil : c'est le phénomène de l'aube (dû à l'augmentation physiologique de la GH , avec résistance à l'action de l'insuline et accroissement de la production de glucose par le foie.
Chez les sujets diabétiques, ce phénomène est aggravé par la diminution en fin de nuit, de l'action de l'insuline retard injectée la veille au soir (surtout si elle a eu lieu avant le souper). Il faut décaler cette injection au coucher et/ou augmenter sa dose.

Autres modalités d'insulinothérapie

Insulinothérapie fonctionnelle (IF)

L'IF vise à reproduire l'insulinosécrétion physiologique avec son débit « basal » et ses « bolus » prandiaux.En théorie, l'approche « IF » s'adresse à tout patient ayant un DT1.Elle consiste en une prise en compte séparée de l'insuline basale (insuline pour vivre [analogue lent de l'insuline humaine, ou débit de base d'une pompe à insuline]) et de l'insuline prandiale (insuline pour manger, analogue rapide de l'insuline). Il s'agit aussi d'une adaptation des doses de ces insulines aux différentes situations de la vie courante (activité physique, stress, maladie, repas exceptionnels, etc.). Les modalités pratiques dépendent des équipes soignantes et nécessitent tout une formation et une éducation thérapeutique qui ne sera pas exposée dans cette article.

Insulinothérapie sous-cutanée par pompe à insuline externe

Une pompe externe est un pousse seringue miniature, portable et programmable. Elle contient un réservoird'insuline (seringues [ou cartouches] spéciales adaptées à chaque modèle de pompe), sur laquelle est fixée une tubulure munie, à son extrémité, d'une canule en téflon (ou d'une aiguille en métal), placée dans le tissu sousscutané. Sauf exception, l'insuline utilisée est un analogue rapide de l'insuline. L'insuline est administrée en continu 24h/24h. Ce débit de base a pour but de maintenir les glycémies normales et stables durant les périodes où le patient est à jeun, notamment entre les repas. Avant chaque repas, le patient déclenche manuellement des injections d'insuline (bolus) dont le but est d'obtenir un bon contrôle des glycémies postprandiales.Les pompes actuelles sont toutes programmables. Ainsi, en fonction de ses besoins et de ses résultats glycémiques, le patient peut enregistrer différents débits qui seront automatiquement administrés au cours de lajournée. Le mode d'administration continue de l'insuline et l'utilisation exclusive d'insuline rapide, qui procurent une grande régularité de résorption de l'insuline, couplés à la finesse des ajustements de débits possibles confèrent au traitement par pompe une supériorité métabolique démontrée dans le diabète de type 1 sur le traitement par multi-injections. Le domaine des pompes insuline connait une évolution très rapide et prometteuse. Les dispositifs de perfusion miniaturisés sans cathéter <<patch-pompes>> pourraient favoriser l'acceptation de la perfusion continue sous cutanée d'insuline chez des malades jusque là réticents.

Système pompe- capteur en boucle fermé

La disponibilité de capteurs de glucose capables de fournir des données quasiment en temps réel avec une exactitude acceptable ont permis une approche innovante du traitement par pompe. Le capteur transmet directement à la pompe une estimation continue de la glycémie. La mise en jeu d'algorithmes lie les données du capteur à la perfusion d'insuline.

Insulinothérapie intrapéritonéale par pompe à insuline implantable

Malgré son efficacité, ce traitement reste très peu utilisé (quelques centres en France et dans le monde).

Les contraintes techniques et le coût limitent son utilisation.

LES INSULINES NOUVELLES

Insuline degludec

Sa demi-vie est estimée à 42heures, .

C'est une insuline retard très stable avec un très faible risque d'hypoglycémie grâce à une très faible variabilité intra-individuelle

InsulineToujeo

Glargine à concentration 300 u/ml, a une action plus plate avec une duréed'action plus longue de 3 à 5 heures, grande stabilité et diminution de 21% des hypoglycémies nocturnes.

Bio similaires

concerne les molécules qui rentrent dans le domaine public.

Leur procédé de fabrication sont variés (chimie, génie génétique).

De nombreuses molécules sont en préproduction et aux stades d'essais cliniques.

Les premiersBiosimilaires de la glargine sont déjà commercialisés.

Leur intérêt est d'ordre économique (coût : 10 à 35 % de moins versus le princeps).

Insulines « ultra-plates »

une injection par semaine, au stade de développement-pré-clinique

Hm12470 (HanmiPharma, Corée) : obtenue par fusion d'un analogue de l'insuline humaine avec un fragment non glyquéd'immunoglobuline humaine via un connecteur non peptidique .

AB101 (AntriaBio, États-Unis) Formulation d'insuline-humaine recombinante pégylée par liaison avec du polyéthylène glycol (PEG) sous forme de microsphères.

PE0139 (Phase Bio Pharmaceuticals, États-Unis) Insuline recombinante humaine exprimée par Escherichia coli, monomérique à l'extrémité N-terminale de la chaîned'acides amineset comportant plusieurs séquencesrépétées d'un peptide inerte élastine-like à l'extrémité C-terminale .

Insuline inhalée

ils'agit departicules de poudre d'insuline humaine (×20,000) en Blisters,inhalees grâce un dispositif mécanique mais les résultats semblent décevants.

Insuline orale

en dépit de tous les efforts, la mise au point de l'insuline orale n'a pas encore abouti mais fait l'objet de recherches très avancées.

CONCLUSION

L'insulinothérapie a transformé le pronostic vital des diabétiques de type 1. L'étude DCCT a permis de quantifier la relation entre l'HbA1c et les complications de micro-angiopathie : à un point d'HbA1c en moins, correspond 30% en moins d'apparition ou d'aggravation des complications de micro-angiopathie. Cette relation statistique retrouvée dans toutes les populations et pour tous les types de diabète témoigne du lien physiopathologique étroit entre hyperglycémie et micro-angiopathie. Dans le diabète de type 2, l'étude UKPDS a apporté les mêmes arguments scientifiques pour inciter à l'obtention de la normoglycémie et a expliqué le déficit insulinique progressif qui légitime l'utilisation d'une insulinothérapie au bout de quelques années d'évolution de la maladie, lorsque les ADO deviennent inopérants. Les innovations thérapeutiques et technologiques vont certainement et dans un futur proche améliorer considérablement l'équilibre métabolique et la qualité de vie des patients diabétiques.■

BIBLIOGRAPHIE

1-L.Monnier, C.Colette.Insulinothérapiedans le diabète de type 1 et de type 2. Diabétologie. Edition Masson 2010., p.119-132.
2-A. Grimaldi, C.Sachon,M.Halbron, A.Sola. Insulinothérapie du diabète de type 1.Traité de diabétologie.Médecine-Sciences Flammarion, 2ème edition 2009, p134-149.
3-Riddle Mc et al; InsulineToujéo.Barcelone EASD 2013.
4-Liebl A. . Premix – basale bolus. Int J Clin Pract 2009, 63 (suppl. 164): 1-5.
5-A. Mohn, C. Kavan, E. Bourcelot, C. Zimmermann, A. Penfornis Insulinothérapie fonctionnelle : un modèle d'approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1 Médecine des maladies Métaboliques - Décembre 2012 - Vol. 6 - N°6
6-A.Penfornis, C.Vatier, Y-M.Le Douarin, A.bahloul. Modalités de la mise sous insulinedu patient diabétique de type2 en médecine générale, en France (étude EDITH). Médecine des maladies métaboliques-Novembre 2016-Vol.10-N°7, p659-665.
7-Standards of medical care in diabetes —2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S1–S2 | DOI: 10.2337/dc17-S001
.

Dépistage, surveillance et prévention du diabète de type 2

R. Malek rmalekdz@gmail.com

Faculté de médecine de Sétif, Université ,Ferhat Abbes, Sétif 1

RESUMÉ

Le nombre de cas du diabète de type 2 diagnostiqués ne cesse de croître. Cette augmentation est due à l'obésité, au vieillissement de la population et au mode de vie de plus en plus sédentaire. Le dépistage du diabète de type 2 et du pré-diabète restent d'actualités. C'est une action de prévention secondaire qui concerne les populations à risque de développer le diabète. Le diagnostic des états pré-diabétiques permet d'agir avec des moyens portant essentiellement sur le changement de mode de vie et de nombreuses études ont démontrés l'efficacité des ses interventions. Le dépistage du diabète peut contribuer à réduire la morbidité et la mortalité futures.Les débats concernent plutôt les méthodes diagnostiques du dépistage entre glycémie et hémoglobine glyquée et dont les recommandations diffèrent selon les instances scientifiques étant donné les variations qu'on pourrait rencontrer selon l'âge, l'ethnie , les méthodes de dosage et aussi le cout. Aussi et compte tenu de l'émergence de nouvelles données probantes, des outils de prédiction de risques récents et des possibilités en matière de dépistage (scores de risque), la question du dépistage et du diagnostic du diabète est souvent remise à l'ordre du jour. Quant aux moyens de prévention primaire ils restent efficaces, notamment l'intervention sur le mode de vie (lutte contre la sédentarité) et réduction pondérale comme l'ont prouvé plusieurs études d'interventions. L'apport de la pharmacologie réduit moins la survenue du diabète et pose le problème de coût.

Mots clés : *dépistage, diabète type 2, pré-diabète, prévention*

Le dépistage est –il justifié en Algérie ?

La réponse est évidemment oui. Le dépistage est amplement justifié de part la prévalence du diabète de type 2 élevée, du caractère asymptomatique par excellencede la maladie responsable d'un retard diagnostique, parfois au stade de complications.

Les autres objectifs du dépistage sont le diagnostic précoce du diabète et du pré-diabète (hyperglycémie modérée à jeun et intolérance au glucose).

L'OMS, l'IDF, l'ADA et la fédération internationale du diabète recommandent le dépistage[1,2,3].

La population à risque du diabète est largement identifiée.

Le dépistage du diabète est à la portée des praticiens et facile.

Il existe par ailleurs des solutions à proposer aux personnes dépistées qu'elles soient pré-diabétiques ou diabétiques.

Quelle méthode utilisée ?

Dans le dépistage, on peut utiliser un dépistage de masse. Cette méthode a certains avantages mais aussi beaucoup d'inconvénients. Ses avantages sont la sensibilisation des professionnels de la santé, de la population, des autorités de santé et des pouvoirs publiques.

Ses inconvénients restent le coût, le nombre de perdus de vue, la majorité des personnes se présentant dans une situation postprandiale et la glycémie capillaire comme moyen diagnostique [4].

Le dépistage à titre individuel est préférable et se fait de manière plus organisée en utilisant les méthodes diagnostiques de référence (GAJ, HGPO).

Quels sont les outils de dépistage ?

Parmi les outils de dépistage du diabète de type 2, il faut citer les questionnaires d'évaluation des risques, non encore appliqués en Algérie. Le score FINRISK[5] a été appliqué dans 2 études Algéroise et Constantinoise mais les résultats ne sont pas encore publiés.

Les tests biochimiques les plus utilisés et ceux qui sont souvent recommandés par l''ADA, l'OMS, l'IDF et les autres associations internationales sont la glycémie à jeun (GAJ) et l'hyperglycémie provoquée par voie orale

(HGPO). L'HbA1c est aussi proposée dans une certaine mesure, mais est moins recommandée. Le test HbA1C est utilisé généralement dans le suivi glycémique à long terme.

Selon l'ADA 2017, les moyens diagnostiques pour le dépistage du diabète de type 2 sont la glycémie à jeun, l'HGPO et l'HbA1C (recommandations de classe B) [3].

Dans les stratégies de dépistage de masse, on utilise souvent la glycémie capillaire. Mais il est indispensable de confirmer le diagnostic du diabète et du pré-diabète par une glycémie plasmatique veineuse et/ou selon les cas une HGPO. Dans un travail publié[4], il nous a semblé utile d'étudier la validité des glycémies capillaires à jeun et ou en situation postprandiales (casuelles) par rapport aux glycémies veineuses. Pour rappel la compagne de dépistage a concerné 18 wilayas de l'Est et sud Est, avec un nombre de sujets dépistés, âgés de 30 ans et plus de86785 dont 55% d'Hommes et 45 % de femmes, issues dans presque 2/3 des cas du milieu urbain. L'âge moyen des hommes est de 50,8 ± 12,5 et celui des femmes de 50,2 ± 11,8 avec une différence significative entre les 2 sexes (p <10-3). Plus de 80% de la population dépistée est âgée entre 30 et 64 ans.

Validité de la GCC (glycémie capillaire casuelle) et de la GPJ(glycémie plasmatique à jeun) dans le diagnostic du diabète

L'analyse a concerné 761 sujets pour lesquels on disposait de la glycémie capillaire casuelle (1ère visite) et de la glycémie plasmatique à jeun (2ème visite).

Si on utilise le seuil de GCC ≥ 200 mg/dl, la valeur prédictive positive (VPP) est estimée à 83,7% (277 / 331). Pour les sujets ayant eu une GCC comprise entre 150 et 199 mg/dl, la probabilité pour que la GPJ soit ≥ 126 mg/dl est estimée à 0,312 (117 / 375). Le seuil optimal est de 220 mg/l pour une sensibilité = 1 et une spécificité = 1 (**Figure 1, voir page 64**). L'analyse a été faite également sous SPP pour apprécier la qualité de la prédiction (surface sous la courbe ROC). Il s'agit d'un bon examen prédictif, puisque l'analyse sous SPSS permet de calculer la surface sous la courbe (S = 0,896 IC à 95% : 0,868 0,925). On considère qu'il s'agit d'un bon examen prédictif si la surface sous la courbe dépasse 0,80 ; lorsque le test (GCC) et l'évènement (Diabète) correspondent parfaitement, la surface est égale à 1. La courbe ROC sous SPSS qui prend en compte tous les seuils possibles (correspondant aux différentes valeurs de la GCC) [4].

Comparaison entre glycémie capillaire à jeun (GCJ) et glycémie plasmatique à jeun (GPJ)

Nous avons voulu également apprécier la validité de la glycémie capillaire à jeun lors de la 1ère visite dans le diagnostic de diabète. Les deux examens (GCJ à la 1ère visite) et (GPJ à la 2ème visite) ont été réalisés en même temps chez 252 sujets.En prenant comme seuil diagnostique une GCJ ≥ 126 mg/dl, la sensibilité du test est très bonne (Se = 179/184 = 97,3%) ; la spécificité n'est pas analysable, puisque nous n'avons les résultats de la 2ème visite que pour ceux qui avaient une glycémie anormale lors de la 1ère visite. Par contre, la valeur prédictive du test est de 74,2% (VPP = 179/241). Donc lorsque la GCJ ≥ 126 mg/l lors de la 1ère visite, il y a 74,2% de chances pour qu'elle reste élevée (GPJ ≥ 126 mg/l) à la 2ème visite.

Par ailleurs, la comparaison des glycémies capillaires à jeun, faites les deux lors de la 1ère et de la 2ème visite chez 69 sujets, montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les valeurs moyennes (p = 0,294). La 1ère glycémie capillaire à jeun (GCJ) est en moyenne de 174,5 ± 49,9 mg/dl et la 2ème glycémie capillaire à jeun (GCJ) est en moyenne de 168,6 ± 61,0 mg/dl.

La glycémie plasmatique à jeun (GPJ) a été réalisée dans la grande majorité des cas (1032 sujets, soit 97,0% des cas). Elle varie de 53 à 461 mg/dl, en moyenne 150,3 ± 64,3 mg/dl. Dans plus de la moitié des cas, elle est supérieure ou égale à 126 mg/l, confirmant le diagnostic du diabète.

La glycémie capillaire à jeun (GCJ) a été comparée à la glycémie plasmatique à jeun (GPJ) lors de la 2ème visite ; les deux examens ont été réalisés en même temps chez 199 sujets. La moyenne est de 152,2 ± 50,7 mg/dl et 157,1 ± 52,6 mg/dl respectivement pour la glycémie capillaire à jeun et la glycémie plasmatique à jeun. Il existe une différence significative entre les valeurs moyennes de ces deux variables (p = 0,032) ; en moyenne, la glycémie plasmatique à jeun est supérieure à la glycémie capillaire à jeun[4].

Quelles sont les leçons à tirer du dépistage de masse ?

Beaucoup de perdu de vue : 13,34% répondants à la 2ème visite.

Les antécédents d'hyperglycémie sont mal définis et représentent sans aucun doute des diabétiques connus et non traités.

Les facteurs de risque du diabète retrouvés sont classiques.

Plus de 10% des diabétiques méconnus ont une complication chronique.

82,1% des glycémies capillaires sont une situation postprandiale (glycémie capillaire casuelle).

La valeur prédictive positive (VPP) de la glycémie capillaire casuelle (postprandiale) est au seuil ≥ 200 mg/dl de) et estimée à 83,7%, avec un seuil optimal de 220 mg/l pour une sensibilité = 1 et une spécificité = 1.

La VPP de la glycémie capillaire à jeun ≥ 126 mg/l est de 74,2%

Tenir compte de la différence entre valeurs de la glycémie capillaire et la glycémie plasmatique à jeun (moyenne GCJ : 152,2 ± 50,7 mg/dl/ GPJ : 157,1 ± 52,6 mg/dl) [4].

Quelle population à risqueou à cibler?

La population à risque de développer le diabète selon les dernières recommandations de l'ADA 2017[3].

Facteurs de risque du diabète et du pré-diabète(ADA 2017) :

1. Adultes en situation de surpoids ou d'obésité * avec un ou plusieurs facteurs de risque suivants :

- A1C³5.7% (39 mmol/mol), IGT, or IFG lors de precedents tests.
- Antécédents familiaux au 1er degré de diabète

- Race/Ethnie à haut risque * *
- Femme à antécédent de diabète gestationnel
- Antécédent de maladie cardiovasculaire
- Hypertension artérielle (³ 140/90 mmHg ou traitement)
- HDL-Cholestérol < 0,35 g/L et/ou triglycérides > 2,50 g/l
- Femme avec syndrome des ovaires polykystiques
- Inactivité physique
- Autres conditions cliniques associées à l'insulinorésistance ***

2. Pour tous les patients, le dépistage doit commencer à l'âge de 45 ans

* BMI ≥ 25 kg/m2 ou ≥ 23 kg/m2 Asio-Américains ** Afro, Latino, Asio-Américains, Amérindiens, Iles du Pacifique

*** Obésité sévère, acanthosisnigricans **** eg: patients diagnostiqués prédiabète doivent être dépistés annuellement

NB/Le seul point de discorde c'est vraisemblablement l'âge du début de dépistage de 45 ans. Il nous semble que le diabète de type 2 en Algérie est de survenue plus précoce et c'est la raison pour laquelle l'âge du dépistage dans nos différentes compagnes a été fixé à 35 ans.

Quelle surveillance appliquée à la population à risque ?

La part de la sensibilisation de la population en général et de celle à risque en particulier.

Il est recommandé de pratiquer un test de dépistage come indiqué ci dessus.

Surveillance ultérieure:

Si résultats normaux: répéter les tests / 3 ans.

Si résultats en faveur d'un pré-diabète : répétez tests 1 fois / an.

Des dépistages plus fréquents doivent être considérés en fonction des résultats initiaux**** et du niveau de risque.

Le risque de développer un diabète de type 2 est multiplié par 3-5 fois et augmente le risque de maladie et décès cardiovasculaires[6].

La prévention du diabète de type 2 est elle possible ?

La prévention du diabète de type 2 est devenue un objectif majeur de santé publique, en raison de l'épidémie des patients en surcharge pondérale ou obésité franche attendue ces prochaines décennies.

Il y a une forte association entre excès de poids et ce type de diabète et des complications cardiovasculaires qui en découlent.Une part importante de nos efforts doit donc être orientée vers une prévention par des moyens hygiéno-diététiques. Plusieurs études bien conçues ont rapporté une réduction jusqu'à 58% de l'incidence (nombre de nouveaux cas de la maladie).

Il existe des études de préventions non pharmacologiques et pharmacologiques qui ont prouvé l'efficacité d'une prévention primaire **(Figure 2).**

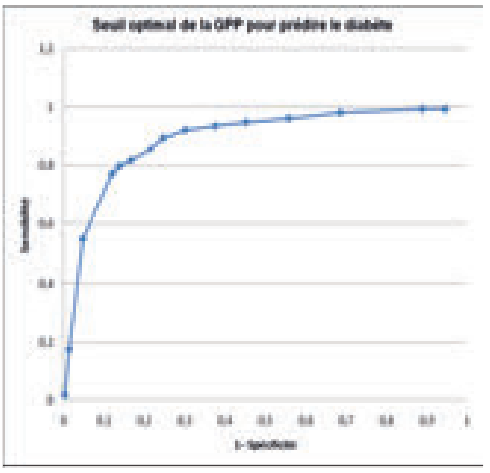


Fig 1 : Validité de la Glycémie capillaire post prandiale (à n'importe quel moment de la journée) dans le diagnostic de diabète. Le seuil optimal de la GPP est 220 mg/l ;ce seuil correspond au point sur le graphique le plus proche du point optimal (Sensibilité = 1 ; Spécificité = 1 et donc 1 – Spécificité = 0)

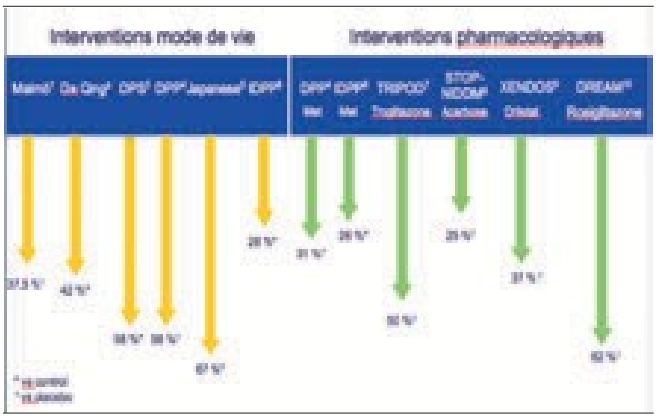


Figure1: Réduction de survenue du diabète de type2 selon intervention sur le mode de vie epharmacologique[7-17]

BIBLIOGRAPHIE

[1] Rapport mondial sur le diabète. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016.
[2] Atlas du diabète de la FID. Sixième édition
[3] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2017. Diabetes care. January 2017 Volume 40, Supplement 1
[4] Malek1, A. Nechadi1, M.-F. Rezig2, S. Abdelaziz3, N. Mallem4, A. Bouferroum 5 M. Houhou6. Dépistage de masse du diabète de type 2 en Algérie : quels enseignements ? Mass screening for type 2 diabetes in Algeria: What lessons?
[5] 15. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, et al. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. HormMetab Res. 2009; 41(2):86–97.
[6] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
[7] Eriksson K; 1991; Diabetologia, 34: 891 - 898 ;
[8] Eriksson K; 1998; Diabetologia, 41: 1010 – 1016 ² Pan XR; 1997; Diabetes Care; 20 : 537 – 544
[9] TuomilehtoJ; 2001; N. Engl. J; Med; 344: 1342- 1350;
[10] Laaksonen DE; 2005; Diabetes; 54: 158 -165
[11] Knowler WC; 2002; N. Engl. J; Med; 346: 393 – 403
[12] Kosaka K; 2005; Diabetes Res. Clin. Pract; 67 : 152 – 162
[13] Ramachandran A; Diabetologia 2006; 49 : 289 – 297
[14] Buchanan T; 2002; Diabetes; 51 : 2769 – 2803;
[15] Chiasson J; Lancet; 2002; 359: 2072 – 77
[16] Torgerson J; Diabetes Care; 2004; 27: 155 – 161;
[17] The DREAM Trial Investigators; Lancet 2006; 368: 1096 - 1105

L'éducation thérapeutique dans le parcours de soin du patient diabétique en Algérie

S. Zekri (samiazekri@hotmail.fr), **A. Hatri, R. Guermaz, S.Taharboucht, M. Brouri**

Service de Médecine Interne , Clinique Arezki Kehal- EPH Birtraria- Alger

RESUMÉ

L'Algérie est en transition épidémiologique et les maladies chroniques ou Maladies Non Transmissibles ont pris le pas sur les maladies infectieuses. Parmi elles, le diabète connait une forte progression. Le défi à relever pour notre pays est de dépister les patients méconnus, de prendre en charge convenablement les diabétiques diagnostiqués et de mettre en place une stratégie de prévention afin de maitriser la croissance de cette maladie grave d'une part et diminuer ses complications d'autre part. C'est dans la prévention que l'éducation thérapeutique du patient (ETP) trouve sa place, offrant à celui-ci une amélioration de sa qualité de vie et à lui comme aux soignants une aide précieuse à la prise en charge d'une maladie aussi complexe que le diabète. En Algérie, l'ETP en est à ses premiers balbutiements. La nouvelle loi sanitaire conçue en 2015, consacrant la place de l'ETP comme composante intégrante de la prise en charge du patient chronique est toujours en attente d'adoption. L'absence d'institutionnalisation de l'ETP, l'inexistence de statut du soignant-éducateur et le non financement des activités expliquent que celle-ci est loin d'être structurée. En attendant, quelques rares équipes tentent d'exister ça et là et s'activent à organiser et à structurer l'ETP sur leurs terrains d'exercice respectifs sous l'angle de vue de chercheurs universitaires

Mots –clés : Maladies chroniques non transmissibles, éducation thérapeutique du patient, diagnostic éducatif, entretien motivationnel, organisation de l'ETP

INTRODUCTION

L'Algérie connait depuis les années quatre vingt dix une transition épidémiologique avec la baisse conséquente des maladies infectieuses et l'émergence de maladies chroniques non transmissibles (MCNT). Parmi celles-cile diabète sucré connait une forte progression [1]. Dansl'étude Tahina [2] publiée en 2007, la prévalence du diabète est de 12.69% de la population adulte âgée de 35 à 70 ans, ce qui laisse supposer qu'il existe actuellement 4.4 millions de diabétiques [3] dont 50% sont méconnus [4]. Le défi à relever pour notre pays est de dépister les patients méconnus, prendre en charge convenablement les diabétiques diagnostiqués et X mettre en place une stratégie de prévention afin de maitriser la croissance de cette maladie grave d'une part et diminuer ou retarder ses complications d'autre part. Il s'agit là d'un véritable enjeu de santé publique car le cours évolutif du diabète est émaillé complications dégénératives, responsables d'une sur-morbidité et sur-mortalité d'adultes souvent jeunes, qui auraient pu, s'ils n'étaient pas malades, contribuer activement au développement de notre pays. C'est dans la prévention que l'éducation thérapeutique du patient (ETP) trouve sa place, offrant au patient une amélioration de sa qualité de vie et à ce dernier comme aux soignants une aide précieuse à la prise en charge d'une maladie aussi complexe quen le diabéte

NAISSANCE DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

Les premières expériences d'ETP reviennent à Léona Miller[5] qui réussit à éduquer des patients diabétiques issus de milieux socialement défavorisés, permettant ainsi au traitement insulinique d'exercer sa pleine efficacité grâce à l' apprentissage qui leur a été transmis. En Europe, le professeur Jean Phillipe Assal, convaincu que la collaboration et l'implication éclairée des patients est nécessaire à leurs soins, milite pour développer l'ETP qu'il conçoit comme une approche globale du patient, dépassant les aspects biomédicaux et cognitifs. Il crée alors en 1975 le service d'enseignement thérapeutique pour Maladies chroniques au sein des hôpitaux universitaires de Genève. La reconnaissance officielle de l'organisation mondiale de la santé (OMS) se fait en 1998. En France, c'est en 2007 que la Haute Autorité de Santé (HAS) publie ses recommandations pour développer et mettre en œuvre l'ETP sur le territoire français. En Algérie, même si l'ETP est citée dans la loi sanitaire de 1985, il n'y a eu en fait aucun texte d'application, le pays était encore confronté à cette époque aux maladies transmissibles. La nouvelle loi sanitaire conçue en 2015, consacrant la place de l'ETP comme composante intégrante de la prise en charge du patient chronique est toujours en attente d'adoption. Ce vide juridique limite les actions efficaces sur le terrain et les volontés de développer l'ETP comme un axe complémentaire de la prise en charge des patients. Mais de tous temps et quel que soit le pays considéré, la bataille de l'institutionnalisation de l'ETP s'est avérée longue et sa reconnaissance a encore besoin de consolidation même si sa place n'est plus contestée

DEFINITION DE L'ETP

L'ETP représente un ensemble de pratiques visant à transférer au patient des connaissances et des compétences, afin qu'il puisse prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants. Sa finalité est de faire arriver le patient à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. Selon l'OMS, il s'agit d'un processus continu qui doit s'intégrer dans le parcours de soins du patient. L'apprentissage vise non seulement le patient mais également sa famille afin qu'ils puissent collaborer au mieux avec les soignants [6] **(Encadré 1)**

A quels patients l'ETP s'adresse t- elle et quels en sont les bénéfices?

Toute personne ayant une maladie chronique peut bénéficier d'une offre d'ETP quels que soient le type, le stade et l'évolution de la maladie. Celle-ci peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie chronique ou à tout autre stade de son évolution. L'ETP est un processus continu d'apprentissage et de soutien psychosocial qui permet au patient une meilleure gestion de la maladie et de son traitement au quotidien. Sa démarche accorde une place prépondérante au patient qui devient acteur de sa maladie et ses résultats consistent en une amélioration bioclinique de la santé du patient ainsi qu'en l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches. Les études démontrant l'efficacité de l'ETP sont malheureusement peu nombreuses dans la littérature. Cependant, intégrée à une stratégie thérapeutique, l'ETP a montré son intérêt dans le diabète, particulièrement le type 1, avec un impact significatif et durable sur le contrôle métabolique et les complications. Elle a également permis la réduction du nombre des hospitalisations, des séjours aux urgences et des visites médicales non programmées. Les résultats d'une méta-analyse de 255 études dont les critères de jugement sont multiples, variés et communément admis en santé comme l'HbA1c, la qualité de vie, le handicap, les douleurs, les réadmissions hospitalières, etc…) sont reportés dans la **(Figure 1)**

METHODOLOGIE DE L'ETP EN PRATIQUE CLINIQUE

En 1995, Rémi Gagnayre et Jean François d'Ivernois proposent une manière d'opérationnaliser l'ETP [7] en la concevant comme un projet, ce qui permet d'en dérouler les différentes étapes. D'abord on dresse l'état des lieux de la situation; cette étape, appelée « diagnostic éducatif» devra explorer différents domaines proposés par l'OMS au cours de l'entretien de compréhension [**Encadré 2**]. En pratique, une approche simplifiée souvent utilisée consiste à répondre à cinq questions: ce patient que fait-il (dimension socioprofessionnelle)? Que sait-il (dimension cognitive et pédagogique)? Qui est-il (dimension psychoaffective dimension bioclinique)? Quels sont ses projets de vie (dimension motivationnelle)? Cette dernière dimension est d'une importance capitale car elle permet souvent de raccorder le patient déprimé à la vie et de le motiver pour mieux s'occuper de sa maladie **(Encadré 3)**

Ensuite on s'attelle à la construction du projet éducatif en déterminant les objectifs d'apprentissage centrés sur les besoins du patient. Un contrat patient/ soignant doit être établi afin que les deux puissent s'entendre sur les priorités d'apprentissage. Puis on élabore le dispositif éducatif en choisissant les contenus et méthodes à utiliser. Les séances d'ETP peuvent se faire en individuel ou en groupe ou en alternance. L'idéal est que le patient puisse profiter de ces deux modalités d'apprentissage afin de profiter de leurs avantages. Enfin, on évalue les acquis du patient et ce dernier devrait pouvoir évaluer en dernier le processus éducatif proposé **(Figure2)**

L'équipe de Genève, très engagée dans l'ETP, enrichit cette démarche en y rajoutant la mise en accord permanente avec le patient (ou accordage) afin de favoriser son engagement à apprendre et à prendre soin de lui-même [8] [**Figure 3**]. La première étape de construction du projet est particulièrement importante: patient et soignant prennent le temps de se rencontrer, de se comprendre, de s'accorder par ajustements successifs jusqu'à pouvoir nommer ensemble les apprentissages qui pourraient permettre au patient de mieux prendre soin de sa santé. Pour que l'accordage puisse se faire, il faut que le projet ait du sens pour le patient et qu'il prenne racine dans sa réalité propre qu'il vit au quotidien. Ceci veut dire que le soignant doit explorer le patient au-delà de sa maladie. Une fois ce partenariat réalisé, on pourra s'interroger sur les contenus à transmettre, les méthodes à utiliser et les évaluations à réaliser [9]. Concernant le projet, il faut bien comprendre qu'il s'agit du projet du patient, construit avec lui, selon ses besoins et ses priorités à partir de la compréhension partagée de sa problématique **(Figure 4)**. Par ailleurs, il est indispensable d'impliquer le patient dans la réflexion, qu'il puisse trouver ses propres solutions et que le soignant ne soit pas tenté de les lui fournir. Ce partenariat soignant – patient érige le patient au rang de co-thérapeute et il est important que le soignant intègre cette nouvelle donnée car dans la démarche traditionnelle il décide lui-même de tout à la place du patient, certes avec bienveillance, car persuadé que lui seul connait ce qui convient à ce dernier, alors qu'il ne vit pas sa réalit é quotidienne

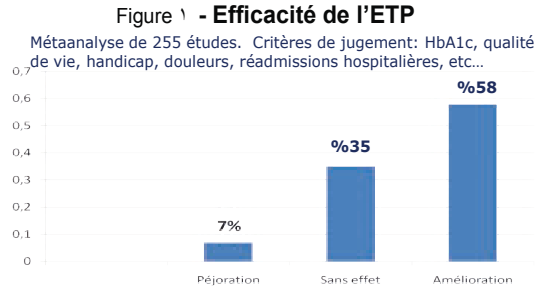
FINALITE ET APPROCHES DE L'ETP

L'ETP vise en fin de compte l'amélioration de l'observance tout en s'intéressant à l'humain. En 2003 l'OMS rapporte que l'observance thérapeutique à long terme est en moyenne à 50% dans les pays développés et probablement plus basse dans les pays en voie de développement [10]. Selon cette instance, améliorer l'efficacité des interventions visant l'adhésion aux traitements aurait probablement plus d'impact sur la santé des populations que n'importe quelle autre innovation thérapeutique. Seulement, force est de constater que l'humain n'est pas qu'un être de raison, particulièrement quand il est malade, ce qui bouleverse complètement les médecins habitués à raisonner et à agir selon la médecine par les preuves ou « evidence-based medicine». Ils constatent tous les jours que les informations transmises aux patients, fussent-elles de qualité et répétées à plusieurs reprises, ne suffisent pas à favoriser l'adhésion. C'est donc dans les sciences humaines, à travers la psychologie, la sociologie et l'anthropologie que l'ETP a puisé des pistes de compréhension de la réalité vécue par les personnes atteintes de maladie chronique. L'approche centrée sur le patient, développée par Carl Rogers, s'est imposée comme un modèle relationnel favorable à l'engagement des patients dans leurs apprentissages et dans leur santé. Sur cette base, William Miller et Stephen Rollnick proposent leur approche motivationnelle [11]. Ce type d'approche semble aujourd'hui indispensable dans la prise en charge de maladies chroniques comme le diabète et l'obésité où il est question de changement de comportement. Il s'agit d'une approche humaniste, centrée sur le patient dans sa globalité, tenant compte de sa clinique, de ses conditions socio- économiques, ses projets de vie, ses doutes et croyances, ….et ayant pour objectif de faciliter le changement d'un comportement nuisible à sa santé en dépassant les freins liés à l'ambivalence.

Encadré 1 - Définition de l'éducation thérapeutique du patient selon l'OMS (traduction française de 1998) [1]

« Aide apportée aux patients et/ou leur entourage pour comprendre leur maladie et les traitements, collaborer aux soins et prendre en charge leur état de santé afin de conserver et/ou améliorer leur qualité de vie. C'est un processus par étapes, intégré aux soins et mis en place par différents professionnels. Il s'agit d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage, et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, les traitements prescrits, les soins, les institutions de soins et les comportements de santé et de maladie du patient ».

Figure 1 - **Efficacité de l'ETP**



Revue Médicale Suisse . www.revmed.ch. 25 mars 2009

Encadré 3 - Stratégie de l'entretien motivationnel

Savoir écouter	• Appliquer l' acronyme **OUVER** : Questions **ou**vertes, **v**alorisation, **é**coute réflective, **r**ésumer • Empathie, relances
Savoir Intervenir	• Fixer des objectifs de changement • Faire apparaitre les ambivalences (Discordances entre valeurs et comportements) • Mettre le patient sur le chemin du changement • Faire émerger le discours changement (inconvénients du statuquo, avantages du changement, optimisme, intention de changer) • Renforcer l'image de soi et l'autonomie

Encadré 2 – Domaines à explorer lors de l'entretien de compréhension selon l'OMS et l'ANAES [1]

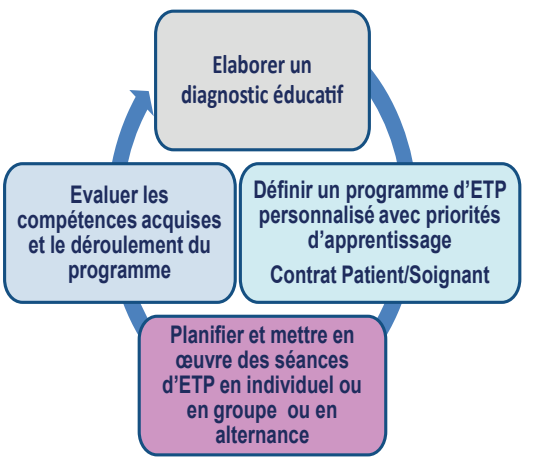
Constats relatifs au patient

1- Nature de la pathologie et compétences
2- Degré de compréhension de la pathologie, représentation (reconnaitre les symptômes, les signes de gravité…) et émotion (effets de l'annonce de la pathologie…)
3- Degré de compréhension du traitement et représentation
4- Degré d'appropriation des comportements liés à une vie saine (tabac, exercice physique)
5- Qualité de gestion de la maladie, du traitement et des crises
6- Besoins et souhaits du patient relevant de l'ETP
7- Qualité de gestion des actes de la vie quotidienne (hygiène, alimentation…)
8- Compétences psychosociales (définition OMS)
9- Comportement relationnel à l'égard des proches, des soignants, des tiers
10- Antécédents ou évènements particuliers antérieurs
11- Situations qu'il juge problématiques au quotidien

Constats relatifs à l'environnement familial du patient

12-Degré de compréhension de la pathologie et représentation
13-Degré de compréhension du traitement et représentation
14- Besoins et souhaits en ce qui concerne la prise en charge du patient
15-Propos tenus sur le patient
16-Comportement relationnel à l'égard des soignants, du patient, de tiers
17-Situations en lien avec la pathologie jugées problématiques au quotidien.

Figure 2. **Etapes de l'ETP**



Encadré 3 – Dimensions à explorer lors du diagnostic éducatif

Dimension Bioclinique

- Investiguer le retentissement fonctionnel de la maladie et de ses retentissements dans la vie quotidienne (contraintes, handicaps liés aux complications, types de traitements et risques, pathologies associées…). Elle approche la dimension du savoir du patient.

Dimension socioprofessionnelle

- Apprécier le mode de vie du patient en s'intéressant à sa profession, ses loisirs, ses activités, son réseau familial et social, étudier comment cela interfère avec sa vie de malade (quels aménagements devra t-il envisager, qui informer et comment le faire, quelles précautions prendre pour une activité physique).

Dimension cognitivo-pédagogique

- Explorer les savoirs et les habiletés du patient, son style d'apprentissage(où, comment, et avec qui at-il appris dans sa vie ?) afin de prévoir des activités d'éducation appropriées(connaissances sur l'hygiène de vie, maitrise des techniques de traitement, essais de résolution de problèmes de santé, capacités d'adaptation du traitement….)

Dimension psychoaffective

- Identifier les caractéristiques psychologiques du patient et comment elles interviennent dans son comportement, s'il pense pouvoir agir sur sa maladie (auto-efficacité), ses croyances, sa religion, son soutien familial…

Dimension motivationnelle

- S'intéresser aux projets du patient à court terme dans sa vie professionnelle, de loisirs, sociale et familiale. Cela permet d'envisager les compétences d'adaptation à mobiliser dans sa vie quotidienne.. S'intéresser à sa capacité à se projeter dans l'avenir sur un plus long terme en considérant la réalité de la maladie.

Figure3 - **Le parcours de l'ETP**

D'après Laserre Moutet A, Chambouleyron M [A]

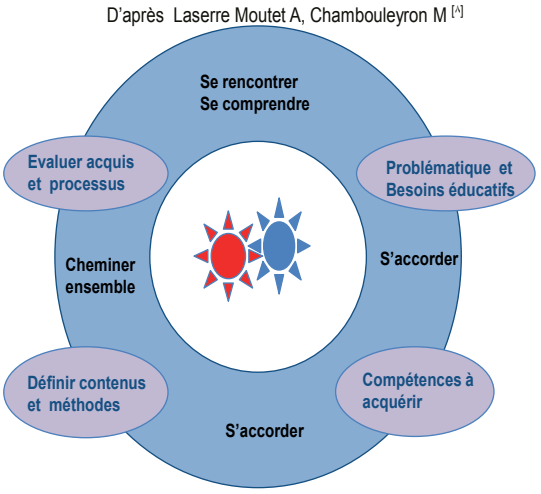
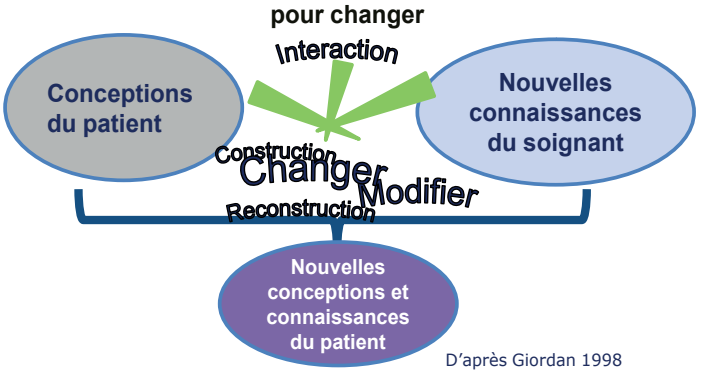


Figure 4- **Ecouter les conceptions du patient pour changer**



D'après Giordan 1998

IMPORTANCE DE L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL

L'approche motivationnelle utilise l'entretien motivationnel qui est conçu comme une « manière d'être ». Ses auteurs le définissent comme « une méthode de communication directive centrée sur le patient, visant à augmenter la motivation intrinsèque au changement par l'exploration et la résolution de l'ambivalence » [12]. Cette dernière est un phénomène naturel et banal que chaque individu éprouve face à la plupart des décisions importantes et processus de changement de l'existence. Liée à la coexistence d'éléments positifs et négatifs de la situation actuelle, elle ne doit pas être interprétée comme un trouble de la personnalité mais comme le cœur du problème. En effet, le patient chronique est en proie à l'ambivalence, hésitant entre la situation présente, certes délétère pour sa santé, mais plaisante et habituelle et le changement, garant d'un avenir meilleur pour la santé mais paraissant inaccessible, abstrait et lointain. Le principe de l'entretien motivationnel vise l'augmentation de la motivation propre du patient pour induire le changement car c'est sur la motivation intrinsèque que peut reposer un changement durable. Utilisé au départ dans les habitudes addictives, ses auteurs publient une autre édition s'adressant à tous les intervenants en santé « qui consacrent du temps à encourager le patient à envisager un changement de comportement » [13]. Il s'agit de lui faire exprimer ses préoccupations, ses aspirations, ses valeurs personnelles et de mettre en lumière celles qui sont en divergence avec la situation actuelle. Le but est de l'aider à trouver lui-même les raisons d'accomplir le changement. La stratégie de l'entretien motivationnel est résumée succinctement dans l'**Encadré 4**

ORGANISATION DE L'ETP

Si on se réfère au modèle français [14] il importe de différencier

-les programmes d'éducation thérapeutique du patient dont l'approche est médicalisée et soumise à l'approbation de la haute autorité de santé (HAS);

-les programmes d'apprentissage ayant pour but l'appropriation par les patients de gestes techniques mais conçus pour tous les patients sans aucune individualisation.

-les actions d'accompagnement ayant pour objectif l'apport d'une assistance et d'un soutien aux malades et/ou à leur entourage.

Cette dernière modalité semble réductrice du rôle de l'accompagnement alors que ce dernier est plus ajusté à l'approche globale et interdisciplinaire du patient, telle que défendue par les pionniers de l'ETP [15]. Il ne saurait être relégué à la simple assistance et soutien aux patients et à leur entourage si on veut coller au concept de « prise en charge individualisée centrée sur les besoins du patient » prôné et recommandé par le consensus ADA-EASD [16] en ce qui concerne la patient diabétique.

En Algérie, l'ETP en est à ses premiers balbutiements. L'absence de son institutionnalisation, l'inexistence du statut du soignant-éducateur et le non financement des activités expliquent que celle-ci est loin d'être structurée selon les normes internationales comme dans les pays où elle se pratique depuis les années soixante- dix. Avec de telles contraintes, c'est surtout l'industrie pharmaceutique qui essaie de combler le vide en se consacrant aux programmes d'apprentissages. Quant aux autres modalités, quasiment inexistantes, il faudra probablement patienter longtemps avant qu'elles ne voient le jour en l'absence d'enseignement de l'ETP dans le cursus universitaire médical et paramédical. En attendant, quelques rares équipes tentent d'exister ça et là et

s'activent à organiser et à structurer l'ETP sur leurs terrains d'exercice respectifs sous l'angle de vue de chercheurs universitaires .

CONCLUSION

L'ETP, dont la place et l'importance ne sont plus à démontrer, trouve toute son indication dans les maladies chroniques complexes comme le diabète. Elle a pour finalité d'augmenter l'observance et d'améliorer ou maintenir la qualité de vie des patients. Elle est par ailleurs efficiente pour les coûts de santé. En Algérie, son introduction dans le cursus d'enseignement médical et paramédical est désormais urgente eu égard à ce qu'elle pourrait apporter aux patients, aux professionnels de santé et à la communauté sur le plan socio-économique. Elle est incontournable pour mettre en adéquation le concept nouveau de « prise en charge centrée sur le patient » prôné par toutes les instances nationales ou internationales qui s'occupent du diabète ■

BIBLIOGRAPHIE

1-Steps –OMS : www.who.int > STEPS_Report_Algeria
2-Institut National de Santé Publique. Transition épidémiologique et système de santé. Enquête nationale santé. Projet TAHINA. Alger: INSP Ed; 2007.
3-Lamri L, Gripiotis E, Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy : a literature revue of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. Globalization and Health, 2014; 10:11.
4-Malek R, Nechadi A, et al. Dépistage de masse du diabète de type 2 en Algérie : quels enseignements ? Médecine desmaladies Métaboliques- Novembre 2013- Vol 7-N°6 **5**-Miller LV , Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county hospital setting. New England J Med 1972; 286 : 1388-91.
6-Rapport de l'OMS- Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease; traduit en francçais en 1998
7-Gagnayre R, D'Ivernois JF. Apprendre à éduquer le patient. Approche pédagogique. Paris : Vigot; 1995
8-Lasserre-Moutet A, Chambouleyron M, Barthassat V et al. Education thérapeutique séquentielle au cabinet du médecin généraliste : démarche et outils. Rev Prat Méd Gén 2011; 869: 2-4
9 - Chambouleyron M, Lasserre-Moutet A, G. Lagger, A Goley. L'éducation thérapeutique du patient, quelle histoire ! Médecine des maladies Métaboliques- 2013 ; Vol 7- N°6
10-World Health Organization(WHO). Report on adherence to long term-therapies : evidence for action; 2003.www.who.int
11-Miller WR, Rolnick S. L'entretien motivationnel. Aider la personne à engager le changement. InterEditions.2006.
12-Miller WR, Rolnick S : Motivational Interviewing : preparing people for change. 2nd Edition- New York. Guilford Press, 2002.
13-Rolnick S, Miller WR, Butler CC . Pratique de l'entretien motivationnel : communiquer avec le patient en consultation. Paris Inter- Editions, 2009.
14-Saout S, Charbonnel B, Bertrand D. Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique
15-Lacroix A, Assal JP. L'éducation thérapeutique des patients. Nouvelles approches de la maladie chronique. 2è édition. Paris : Maloine ; 2003
16-Inzucchi et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient - centered approach.. Diabetes Care. 2012 Jun, 35(6) : 1364-79. https://www. ncbi.nim.nih.gov pubmed



Séance d'éducation de groupe au service de Médecine Interne de Birtraria

SANOFI EN ALGÉRIE

- Leader du marché pharmaceutique en Algérie
- Sanofi en Algérie : une présence industrielle de plus de 25 ans. La première usine lancée en 1991.
- Un acteur industriel de premier plan : près de 60% des 150 produits et vaccins mis à disposition par Sanofi sont produits sur le territoire national, par des Algériens et pour des Algériens.
- 1 médicament sur 5 vendu en pharmacie est produit et/ou commercialisé par le Groupe Sanofi en Algérie.
- Près de 900 collaborateurs.
- Deux usines de production, une située à Oued Semar spécialisée dans les formes sèches, et une autre à Aïn Bénian spécialisée dans diverses formes: liquides, Sachets & Suppositoires, avec respectivement 190 et 90 emplois.
- Une prochaine usine et un nouveau centre de distribution au campus industriel de Sidi Abdellah.
- La plus importante filiale de Sanofi en Afrique (Sanofi est présent dans cinquante et un pays du continent Africain).



USINE SANOFI DE SIDI ABDALLAH

Sanofi Algérie a investi en Algérie et continue d'investir. Parmi ses projets phares, le projet industriel d'usine de Sidi Abdallah, le plus important complexe de production de médicaments de Sanofi en Afrique et au Moyen-Orient.

- Un investissement de ~ 85 M d'euro
- Une capacité de production et de distribution de 100 millions d'unités par an.
- A terme, 80% des volumes distribués par Sanofi Algérie seront produits localement (principalement des formes sèches et liquides).
- Création de 130 nouveaux emplois directs.
- Participation au transfert technologique et du savoir-faire pour la fabrication locale.
- Implantation sur un terrain de 6,6 hectares au sein du pôle pharmaceutique et biotechnologique de la ville nouvelle de Sidi Abdallah.
- Surface des bâtiments estimée à 3,5 hectares (production, distribution, stockage, utilités, administratifs).
- Importantes capacités de stockage et de distribution : jusqu'à 20.000 palettes, 6 quais d'expéditions, et 240 spécialités pharmaceutiques différentes gérées.
- Fin 2016, lancement de la qualification de l'usine et mise en exploitation du centre de distribution.

SANOFI

UNE RESPONSABILITÉ SOCIALE QUI S'ILLUSTRE AU TRAVERS DE DIFFÉRENTES INITIATIVES

Sanofi en Algérie propose une offre globale centrée sur les patients…

Pour une meilleure prise en charge du patient diabétique en Algérie, Sanofi complète son offre par des initiatives variées et adaptées visant à accompagner le patient diabétique Algérien ;

Projet « Hypertension et diabète » en partenariat avec le Ministère de de la Santé, de la population et de la réforme hospitalière :

Sanofi et le Ministère de la Santé, de la population et de la réforme hospitalière travaille ensemble dans le cadre d' une convention de partenariat axée sur la sensibilisation grand public, le dépistage et la prise en charge de l'hypertension artérielle, le diabète, l'hyperlipémie et les facteurs de risques communs.

Son objectif est de favoriser l'action de dépistage et d'éducation thérapeutique des populations algériennes contre les pathologies citées ci-dessus, par le biais d'une unité clinique mobile médicalisée, mettant à contribution un personnel médical et para médical spécialisé.

LA CLINIQUE MOBILE



La clinique mobile est une Plateforme Mobile médicalisée, informatisée et équipée dans le but d'accueillir des patients connus ou non connus pour le dépistage de l'Hypertension Artérielle et du Diabète et de leurs complications vasculaires et cardiologiques.

Les patients atteints par ces pathologies pourront, selon les cas, bénéficier d'une consultation de médecine générale, d'un bilan biologique et de consultations spécialisées, d'ophtalmologie, diabétologie et de cardiologie.

Une fois diagnostiqués, les patients sont orientés vers des structures de proximité pour un suivi et une prise en charge assurée par des équipes médicales formées, composées de généralistes, spécialistes, et éducateurs de santé.

LES SÉANCES D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE POUR ACCOMPAGNER LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Diab Educ

Les séances d'éducation thérapeutique «DiabEduc » visent à aider le patient diabétique adulte à mieux connaitre sa maladie et à mieux la gérer.
Ce programme a été élaboré, en collaboration avec la Société Algérienne de Diabétologie (SADIAB).

Les principaux thèmes sont les suivants : «L'hypoglycémie du diabétique», «L'alimentation du diabétique», «Le pied Diabétique», «l'Auto surveillance glycémique», «Diabète & insulinothérapie », «Activité physique & Diabète au quotidien».

Junior Diab Educ

Par ailleurs, dans le cadre du développement de ce programme, Sanofi Algérie a lancé « DiabEduc Junior ». Il s'agit d'un programme d'éducation thérapeutique destiné aux enfants et adolescents diabétiques (type 1).

N° Vert 30 34

Le 30 34, un numéro vert au profit des patients diabétiques

Pour répondre aux questions du patient diabétique Algérien sur le Diabète, ainsi que sur la manipulation des dispositifs médicaux, stylos à insuline, lecteurs de glycémie et inscrire les patients aux séances d'éducation thérapeutique, Sanofi Algérie a mis à la disposition un numéro vert, le 30 34, accessible gratuitement à partir des lignes fixes et mobiles,
du dimanche au jeudi, de 9h00 à 19h00.

Ce numéro est opérationnel depuis 2010.

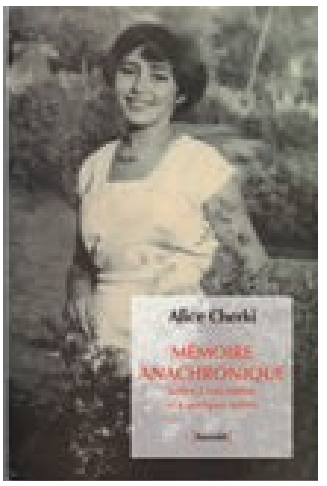
Diabécole

« **Diabécole** » est un projet lancé en 2012 en partenariat avec le Ministère de la Santé, de la population et de la réforme hospitalière.

L'objectif de ce projet est de former les médecins de santé scolaire sur les « modalités d'intégration de l'enfant diabétique à l'école »

SANOFI

MEMOIRE ANACHRONIQUE, de Alice Cherki



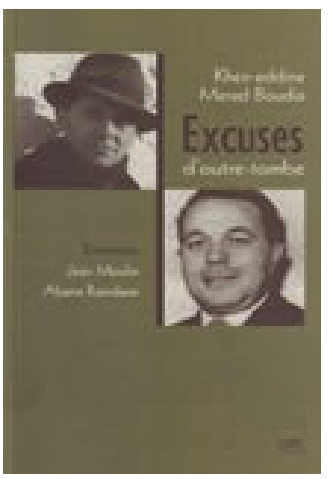
L'ouvrage de Alice Cherki , juive algérienne, est le parcours d'une vie qui se confond totalement avec l'histoire de l'Algérie depuis la seconde guerre mondiale à nos jours .

De son enfance, de ses études à Alger, de sa part active dans la lutte pour l'indépendance, de sa rencontre avec Frantz Fanon , de ses années post indépendance à Alger, de son départ pour la France en 1965 entrecoupé de retours à Alger, la vie d'Alice Cherchi est un intinéraire passonnant, une nostalgie maitrisée, un témoignage , une conviction , une expérience avec l'Algérie au coeur.

A. Cherki est psychiatre , psychanalyste, essayiste. Elle est l'auteur de Frantz Fanon, portrait (Seuil 2000), La frontière invisible (éditions les crépusules 2007), écrit dans de nombrenses revues.

L'ouvrage est édité par barzakh 2016.

EXCUSES D'OUTRE -TOMBE de K.Merad-Boudia



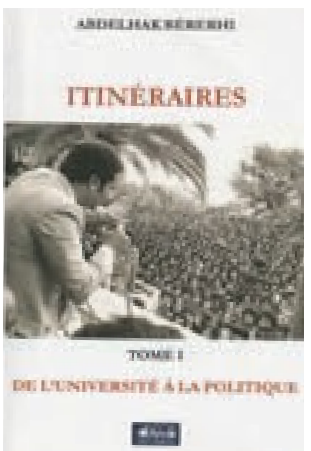
Auteur de deux livres autobiographiques, le professeur K.Merad Boudia change de sujet en abordant dans son troisème livre , le thème de l'histoire, et plus partuculièrement l'histoire qui lie la France à l'Algérie.

L'auteur imagine un entretien entre deux héros de la résistance de leurs peuples respectifs, aux mêmes destins tragiques : Jean Moulin et Abane Ramdane; le premier étant l'unificateur des rangs de la résistance française face à l'occupation nazie , le deuxième étant l'architecte de la résistance algérienne face à la colonisation française .

L'auteur évoque un dialogue outre -tombe entre les 2 hommes, un dialogue sincère sur la présence française en Algérie, la " Civilisation ", le role de l'histoire.

L'ouvrage est édité par Apic éditions 2017.

ITINERAIRES (Tome1) , DE L'UNIVERSITE A LA POLITIQUE de A.Bérerhi

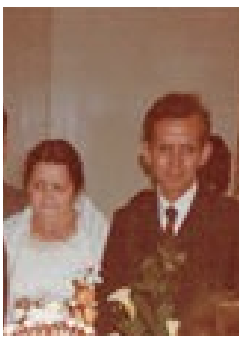


Docteur en médecine, professeur en histologie, recteur de l'université (Constantine) , ministre de l'enseignement et de la recherche scientifique, ministre de la jeunesse et des sports, ambassadeur, sénateur .... A.Bérerehi est soucieux d'apporter son témoignage sur son parcours professionnel et politique qu'il présente en 2 tomes : le premier tome est consacré au passage de l'université à la politique, le deuxième tome (à paraître) concerne le combat democratique

L'ouvrage est édité par Necib éditions 2017.

Hammi MERAD (1922-1999)

Né en 1922 à Tlemcen dans une famille modeste, son père etait artisan brodeur sellier. Après des études primaires et secondaires, il fait des études de technicien supérieur de la santé .
Militant du PPA, il est arrêté après les manifestations du 8 mai 1945.
Il passe son bac en 1946, et exerce comme instituteur à Berkane puis à Tlemcen en même temps que le futur grand écrivain Mohammed Dib. Il entame ses études de pharmacie à la faculté de médecine d'Alger en 1948 (la seule faculté d'Afrique du nord à l'époque).
Aprés l'obtention de son diplome , il travaillera comme professeur de sciences naturelles à Sidi Bel Abbes et à Tlemcen , avant de s'installer comme pharmacien à Turenne (actuellement Sabra). Il fournit le maquis en médicaments et en petits matériels chirugicaux .
Arrété en 1955 , il passe 5 années dans différents camps de concentration du sud oranais . Il sort de prison en 1960 et est exilé en France ou il est recueilli chez sa soeur, Tedjinia.
Il rejoint la Tunisie en 1961 et travaille à l'hopital de Bizerte jusqu'à l'indépendance .
A l'indépendance il travaille à l'hopital de la ville de Tlemcen (actuellement CHU Damerdji) en qualité de pharmacien .
Il est élu maire deTlemcen (1967-1971). Il refuse un second mandat. Il abandonne toute vie politique et ne s'occupera plus que de son activité professionelle et de sa vie familiale jusqu'à son décès en 1999.



H.Merad à sa sortie de prison, chez sa soeur Tedjinia



La visite du roi HassenII et le président Houari Boumediéne le 27 mai 1970 à Tlemcen

KADDACHE Chawki Ahmed (1954 - 2017)

Né le 21 juillet 1954 à Alger , Kadache chawki Ahmed fait sa scolarité au Lycée Amara Rachid. Il obtient son Baccalaureat en 1972. Il entreprend des études de médecine à la faculté d'Alger (1972-1978)
Il est résident en pédiatrie au CHU de Béni Messous de 1978 à 1982 et Maitre assistant 1982.
Il est affecté au CHU de Blida en 1983 dans le service de pédiatrie nouvellement crée.Il y reste jusqu'au 12 avril 2017 en tant que professeur chef de service.
Servise national: Il est affecté au service de pédiatrie du CHU de Bab El Oued (1984-1986).



Autres fonctions professionnelles

Sous directeur de la prévention de la santé maternelle et infantile (1988-2001) au Ministère de la santé, Membre du comité technique d'experts de la vaccination, membre du comité national d'experts de la poliomyélite, membre du comité national d'experts de la lutte contre le RAA (Rhumatisme Articulaire Aigu), membre du comité national d'experts de la lutte contre les infections respiratoires aigues (IRA) et de lutte contre les maladies diarrhéiques.
Participe à l'actualisation du calendrier national de vaccination, participe à l'élaboration de guides, contribue à l'obtention de la certification internationale de l'éradication de la poliomyélite en Algérie en novembre 2016.Kaddache Chawki Ahmed reçoit le prix Maghrébin de pédiatrie en 2012.

ANNUAIRE

- Association des diabétiques
de la wilaya d'Alger, 13 rue maamar bessadi belcourt
Alger
023.51.82.04 020.37.04.39 0772.56.08.43
CB BEA 2003350237 01

- Assiciation des diabétiques de Maghnia ADM
Adresse: Dar El chifa, Bloc administratif
Rue Mohammed Khmisti
13300
CB: Badr N°0030052100996
Tél: 043 50 23 44 0557 24 17 27
0771 90 36 65

- Association des diabétiques
d'El Attaf (W. Ain defla)
Tél: 0552 78 13 55
027 63 26 28
CB BNA: 00 100272020000011528

- Association El Hayat pour la
protection des diabétiques
Ain elkbira
Adresse: Cité 12logs, Ain el kebira
Tél: 0550 73 54 36 / 036 59 41 36

- Assosiation Nor el amel W.Mostaganem
Adresse: 60logt bloc 9 N°44 Djebli Mohamed
CB BDL: 00500425418088624090

- Assosiation Adhouaa des diabétiques
de la daira de Bougaa et ses environs
AAMC BOUGAA
Tél: 0554 10 62 85 / 036 60 32 94

AGENDA

77 éme session
de l'american diabetes association (ADA)
San Diego (USA)
9-13 juin 2017

53 ème congrès
de l'European association of study of diabetes
Lisbonne (Portugal)
11-15 septembre 2017

19 ème congrés national
de la société algérienne de diabétologie
(SADIAB)
33ème congrès de la SAEM
15ème congrès
de la Fédération Maghrébine
d'Endocrinologie-Diabétologie
hôtel ElAurassi (Alger)
17-19 novembre 2017

1ér journée de medecine interne
de l'hopital militaire régional universitaire
commandant Abdeali Benbâatouche de Constantine :
" pied diabétique , quelle prise en charge "
Hopital Militaire de Constantine
9 decembre 2017