LCP Numéro 3, Novembre 2018 ISSN 7481-2507

LES CAHIERS DU PRATICIEN

revue algérienne de médecine pratique

DIABÉTOLOGIE (II)



La maladie pneumococcique en Algérie
situation actuelle et perspectives en matière de vaccination de l'enfant et de l'adulte à risque

Diabète type 2 et génétique

Plan stratégique national multisectoriel de lutte contre les facteurs de risque des maladies non transmissibles 2015-2019

Le coeur du diabétique type 2

Hypertension artérielle et diabète de type 2

Le syndrome coronarien aigu chez le patient diabétique

Syndrome métabolique, diabète et risque cardiovasculaire

Prévention des lésions du pied diabétique

Diabète et voyage

L'auto surveillance glycémique

Activité physique et diabète

Nouveaux traitements du diabète de type 2

Culture

Hommage

SANOFI

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

Diab Educ

Diab Educ Juniors



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

IDMPS
International Diabetes Management Practices Study

DZ.PSP.16.11.23

ÉDITORIAL

L'exode

Selon une étude effectuée par le cabinet international de conseil en stratégie, Boston Consulting Group, 84% des Algériens interrogés sont prêts à s'expatrier si un emploi leur est garanti (étude réalisée auprès de 27% de femmes et 71% d'hommes, l'âge variant de 27 à 37ans). Et même sans la garantie de l'emploi, les Algériens affichent une forte disposition à l'expatriation soit par des moyens extrêmes (harga) ou par des moyens légaux.

• Les étudiants constituent une part importante de ce mouvement migratoire. La France est de loin le premier pays d'accueil des étudiants algériens poursuivant leur cursus à l'étranger. Ils sont des milliers à solliciter les services de l'institut culturel français pour les inscriptions au test de connaissance permettant l'entame des démarches pour un visa d'étude (8600 étudiants algériens ont accédé aux universités françaises en 2017). Les autorités consulaires françaises ont décidé de faciliter les procédures de demande de visa long séjour aux étudiants en médecine (DFMS : Diplôme de Formation Médicale Spécialisée, DFMSA : Diplôme de Formation Médicale Spécialisée Approfondie, PAE : Procédure d'Autorisation d'Exercer).

Selon une étude du Conseil National de l'Ordre des Médecins de France en 2014, plus de 10.000 médecins algériens exercent en France (25% du total des médecins étrangers en activité régulière)

Si la France est la destination première, les médecins algériens partent de plus en plus vers d'autres pays : les pays du Golfe, les Emirats Arabes Unis, le Qatar, le Canada, la Belgique, l'Angleterre, les USA, et l'Allemagne où il n'y a pas d'exigence d'équivalence, mais la maitrise de la langue.

Près de 20.000 praticiens algériens exercent à l'étranger. L'hémorragie migratoire n'est pas prête de s'arrêter. Bien au contraire, elle risque de durer dans le temps, de s'amplifier, posant le problème de renouvellement de l'élite médicale.

• A l'origine (début du siècle dernier), l'émigration algérienne était de composante ouvrière. Mais à partir des années 1970-1990, la composante de l'émigration gagne le rang des universitaires, des cadres, pour s'accélérer durant la décennie noire des années 90 du siècle dernier et pour s'amplifier au début des années 2000 (le chiffre de 500.000 cadres universitaires est avancé)

Ainsi à coté du drame humain de la « Harga », le phénomène de l'exode des cadres, des scientifiques, des praticiens prend des proportions exponentielles.

Les causes de l'exode sont nombreuses et plus ou moins bien connues : recherche de meilleures conditions de travail, recherche d'un meilleur salaire, acquisition d'une expérience professionnelle, recherche d'une carrière professionnelle, recherche d'un cadre de vie et d'un environnement enrichissants, recherche d'une valorisation sociale...

Que faire ? c'est une toute autre question, mais ce qui est sûr, ne rien faire c'est assurément entretenir l'exode.■

LCP
ISSN 7481 - 2507
Numéro 3
Novembre 2018

Adresse : SDB,
cité 602 logements
Tour N° 02, les dunes,
Chéraga (W.Alger)
Tél : +213 23 37 22 25
Email: sarlsdb@yahoo.fr
Siteweb : www.lcpramp.com

Ont collaboré à ce numéro :

B. Merad-Boudia, L. Griene, M. Brouri,
Y. Bouhouita, N. Chiali, A. Chibane,
F. Menzou, A.Mammeri, R.Guermaz,
A.Tebaibia, A. Khellaf, Z. Arbouche,
A. Adimi, M. Azzouz, R. Hanifi,
M. Gourine, N. Ramdani-Bouguessa

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 : 023 37 22 25

Infographie : I. Boudjema

Impression : Plate Pro Colorée

EDITORIAL

L'exode
B. Merad-Boudia (LCP).....3

1 **Diabète type 2 et génétique**
L. Griene.....6

2 **Plan stratégique national multisectoriel de lutte contre les facteurs de risque des maladies non transmissibles 2015-2019**
M. Brouri.....19

3 **Le coeur du diabétique type 2**
Y. Bouhouita.....32

4 **Hypertension artérielle et diabète de type 2**
N. Chiali, A. Chibane.....41

5 **Le syndrome coronarien aigu chez le patient diabétique**
F. Menzou , A. Chibane.....44

6 **Syndrome métabolique, diabète et risque cardiovasculaire**
A.Mammeri, R.Guermaz, M. Brouri, A. Tebaibia.....48

7 **Prévention des lésions du pied diabétique**
A. Khellaf, Z. Arbouche.....53

8 **Diabète et voyage**
A. Adimi, Z. Arbouche.....55

9 **L'auto surveillance glycémique**
M. Azzouz.....64

10 **Activité physique et diabète**
R. Hanifi.....70

11 **Nouveaux traitements du diabète de type 2**
M. Gourine.....76

12 **Article Original**
La maladie pneumococcique en Algérie *situation actuelle et perspectives en matière de vaccination de l'enfant et de l'adulte à risque*
Collectif d'auteurs.....84

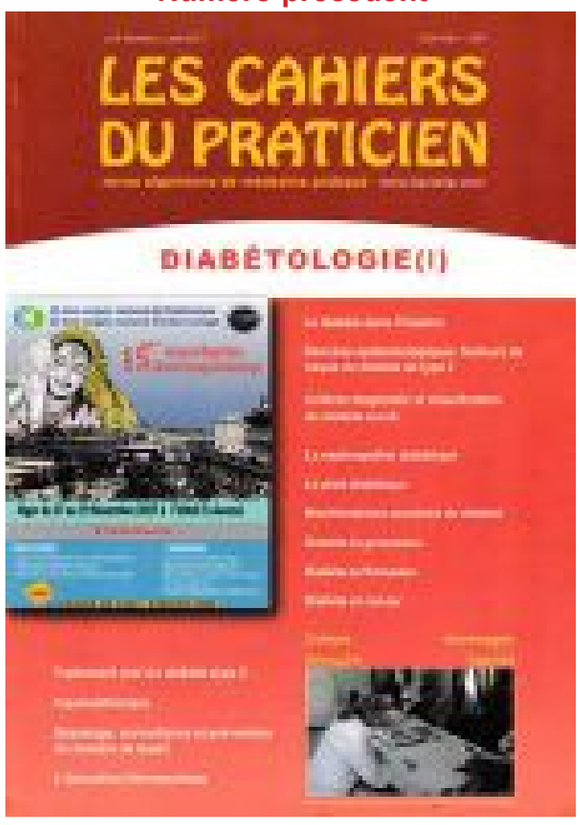
CULTURE 92
Frantz Fanon-Oeuvres
Dictionnaire Biographique du Corps de la Santé (1954-1962)

HOMMAGE 93
Docteur Mohamed KEBAILi
Docteur Nacer OUADAHI
Docteur Mohammed KOUIDRI

Table des Annonceurs

PSP (SANOFI)	p2 / p91
APIDRA (SANOFI)	p4 / p 57 à 63
LANTUS (SANOFI)	p26 à 31 / p96
VICRALYS (SAIDAL)	p39, 40
VITAL CHECK (VISI CARE)	p69 / p94
DIGUANID (SAIDAL)	p74, 75

Numéro précédent



Diabète type 2 et Génétique

L. Griene (l.griene@gmail.com)
Directeur du Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Université Alger 1 ;
Laboratoire d'Hormonologie, Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

RÉSUMÉ

Le diabète sucré type 2 (DT2) résulte d'interactions entre des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques qui constituent des gènes de susceptibilité. Leur identification nécessite, selon leur mode de transmission, des approches différentes (analyse de liaison familiale pour les DT2 monogéniques et étude d'association pangénomique ou GWAS pour les DT2 polygéniques et multifactorielles). Les résultats obtenus permettent d'envisager dans un avenir proche la prédiction de DT2 chez les sujets à risque et d'initier dès le jeune âge des mesures préventives comportementales et/ou pharmacologiques pour empêcher ou retarder l'apparition de la pathologie.
Mots clés : *Analyse de liaison; gène candidat; GWAS; méta-analyses ; Next Generation Sequencing (NGS)*

LE DIABÈTE: PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Les enjeux médicaux et financiers du diabète sucré en font un problème majeur de santé publique.

Données épidémiologiques
Enjeux médicaux

Le diabète sucré (désigné souvent par le seul mot diabète dans la suite du texte) représente une véritable pandémie.

En 2013, la Fédération Internationale du Diabète (FID) estimait que 8,3% des adultes, soit 382 millions de personnes étaient atteintes de diabète sucré de par le Monde [1]. La même source estime que presque la moitié (46% / 175 millions) des diabétiques n'est pas diagnostiquée. La FID prévoit 500 millions de diabétiques en 2030 et 592 millions en 2035.

Le diabète sucré constitue une cause importante de complications et de décès : selon l'OMS, en 2008, les maladies non transmissibles (MNT) étaient responsables de 36 millions de décès, dont 1 million liés au diabète [2].

Fardeau économique
Enjeux financiers

Malgré le nombre élevé de médicaments disponibles pour traiter le diabète (une douzaine de classes thérapeutiques), cette affection demeure incurable.

Toutes les stratégies thérapeutiques existantes n'ont pas permis d'arrêter la progression de la maladie et de prévenir le développement des complications, avec comme conséquence une inflation considérable des frais de santé inhérents à cette pathologie chronique, qui représentent, selon la FID, 10,8% des dépenses totales de santé de par le Monde, soit 548 milliards de $ en 2013, avec des prévisions de plus de 627 milliards de $ en 2035.

Les dépenses de santé par diabétique sont de 5621 $/an dans les pays à hauts revenus et de 356 $/an dans les pays à moyens et faibles revenus. A titre d'exemple, le remboursement moyen annuel en France en 2007 était estimé à 5300 € par diabétique [3].

Cette situation peut mettre en péril le système de santé et son financement dans de nombreux pays.

DÉFINITION DU DIABÈTE SUCRÉ

Selon l'Association Américaine du Diabète (ADA), le diabète sucré est défini comme un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie qui résulte d'un défaut de sécrétion de l'insuline, d'un défaut d'action de l'insuline (insulino-résistance) ou des deux [4]. Cette définition, qui se base sur les conséquences et non sur l'étiologie de ces anomalies métaboliques, n'est pas sans conséquence sur la classification des différentes formes de diabète sucré.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DIABÈTE

Le diagnostic de diabète sucré est essentiellement biologique [5] (Fig. 1), même s'il peux être très fortement suspecté cliniquement devant les trois signes cardinaux qui le caractérisent : l'asthénie, la polyurie et la polydipsie.

	HbA1c (en%)	Glycémie à jeun (en g/l)	HGPO (en g/l)
Diabète	≥ 6,5	≥ 1,26	≥ 2
Prédiabète	5,7 à 6,4	1 à 1,25	1,4 à 1,99
Normal	≤ 5,7	≤ 0,99	≤ 1,39

Figure 1: *Critères diagnostiques du diabète sucré selon l'ADA [5].*

LES DIFFÉRENTES FORMES DE DIABÈTE

Actuellement le diabète sucré est classé en diabète type 1 (DT1), diabète type 2 (DT2) et en formes plus rares, comme le diabète LADA (latent autoimmune diabetes in adults), forme intermédiaire entre DT1 et DT2, qualifié de diabète 1.5, le diabète MODY (maturity-onset diabetes in the young), le diabète néonatal, le diabète gestationnel, le diabète mitochondrial et les diabètes secondaires.
Globalement, le DT1 et le DT2 constituent l'essentiel des différentes formes de diabète sucré :

Le DT1 représente 5-10% des cas de diabète.

Il résulte d'une destruction des cellules du pancréas par un processus auto-immun, avec comme signature biologique la présence d'auto-anticorps dirigés contre des constituants des cellules, l'insuline, la glutamate acide décarboxylase (GAD) ou les tyrosines phosphatases IA-2a et IA-2b. Ce conflit auto-immun est lié à une prédisposition génétique, constituée par les gènes HLA-DR/DQ [6], et à des facteurs environnementaux peu connus.
Le DT1 peut, dans de rares situations, être monogénique, suite à des mutations délétères des gènes AIRE, FOXP3, SIRT1 ou STAT3 [7].

Le DT2 représente 90-95% des cas de diabète.

Le DT2 résulte, non pas d'une destruction du pancréas endocrine, mais d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline, avec absence d'auto-anticorps dirigés contre des constituants des cellules Malgré cette définition physiopathologique simple, le DT2 est une affection hétérogène, constituée d'un large spectre de formes cliniques et génétiques :
- à une extrémité du spectre, se trouvent les formes purement mendéliennes, monogéniques, très rares, qui constituent l'essentiel des diabètes MODY et néo-natal;
- sur le reste du spectre, se trouvent les formes à transmission non mendélienne, polygéniques et multifactorielles, qui constituent les formes les plus fréquentes ou communes du DT2.

Une étude scandinave de 2018, qui sera précisée ultérieurement, suggère d'abandonner la classification DT1 versus DT2 pour une classification en 5 types, plus adaptée aux différentes formes cliniques et évolutives de la maladie [8].

FACTEURS DE RISQUE DE DÉVELOPPER UN DT2 COMMUN

Le risque de développer une forme commune de DT2 est déterminé par les interactions cumulées de nombreux facteurs environnementaux, génétiques (gènes de susceptibilité) et épigénétiques, souvent différents selon les individus atteints.

Facteurs de risque environnementaux

De nombreuses études épidémiologiques ont permis d'identifier, en plus de l'âge et du sexe, plusieurs facteurs de risque environnementaux de DT2 commun :
- le surpoids et l'obésité (plus de 50% des patients DT2 sont obèses et plus de 30% sont en surpoids, ce qui conduit à un dépôt de graisse hépatique, à l'origine d'une insulino-résistance hépatique et à un dépôt de graisse pancréatique, responsable de dysfonctionnement de la cellule [9]; il est cependant à noter que seuls 25 à 30 % des obèses deviennent diabétiques),
- les anomalies lipidiques plasmatiques,
- l'HTA,
- le tabagisme,
- l'alimentation riche en acides gras saturés et pauvre en fibres,
- l'inactivité physique,
- la sédentarité,
- les antécédents familiaux de diabète,
- le pré-diabète,
- la malnutrition/sous-nutrition au cours de la grossesse (impact sur l'environnement utérin du fœtus [10]),
- le diabète gestationnel (l'hyperglycémie maternelle modifie le milieu intra-utérin, augmentant ainsi la susceptibilité du fœtus à développer à l'âge adulte un DT2 [11], par un mécanisme probablement épigénétique [12]),
- le statut socio-économique,
- l'inflammation,
- l'ethnicité (le risque de développer un diabète n'est pas homogène selon les différentes régions du globe ; des populations à haut risque, indigènes le plus souvent, ont en effet été identifiées, comme les Amis et Atayals taïwanais, les Aborigènes d'Australie, les Sioux nord-américains et les Indiens Pimas nord-amérindiens),
- le statut en vitamine D,
- la dépression,
- les antidépresseurs,
- le stress au travail,
- les troubles du sommeil
- les perturbateurs endocriniens (polychlorobiphényles ou PCBs, pesticides, bisphénol A, phtalates, acide perfluorooctanoïque ou PFOA) [13].

Facteurs de risque génétiques

L'héritabilité dans la susceptibilité au DT2 a été fortement suspectée devant la forte agrégation familiale de

cas index de DT2. La contribution formelle de facteurs de risque génétiques dans le développement du DT2 a été établie par :
- des études de familles, qui montrent qu'un enfant présente un risque de 35% de développer un diabète si un parent est atteint (davantage si c'est la mère plutôt que le père) et 70% si les deux parents sont atteints, en comparaison d'environ 2%-8% dans la population générale [14; 15] (Tab. 1) ;
- des études de jumeaux monozygotes et dizygotes, qui fournissent des taux de concordance respectifs de 70% et de 20-30% [16; 17] (Tab.1).

Lien de parenté avec un DT2	Risque d'être atteint
Pas d'antécédent familial / Population générale	2% - 8%
1 parent atteint	35%
2 parents atteints	70%
Jumeau homozygote	70% - 90%
Jumeau dizygote	20% - 30%

Tableau 1. Risque de développer un DT2 en fonction du lien de parenté avec un DT2.

Ces chiffres varient selon les études : les valeurs les plus élevées sont retrouvées dans les études où la période de suivi est la plus longue.

COMMENT DÉTERMINER LA CONTRIBUTION EXACTE DES FACTEURS GÉNÉTIQUES DANS LE DT2 ? COMMENT IDENTIFIER LES GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ ? ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

Comment démêler et caractériser la part de l'héritabilité de celles du mode de vie et de l'environnement dans le risque de développer un DT2 ? L'identification des facteurs génétiques de susceptibilité au DT2 a été qualifiée de cauchemar pour le généticien [18].
Schématiquement, les facteurs génétiques associés au DT2 interviennent de deux manières :
- dans les situations très rares, comme les diabètes MODY ou néo-natal, le DT2 est lié à des mutations génétiques rares : ces formes de DT2 sont ainsi qualifiées d'affections monogéniques, de transmission mendélienne ;
- dans la forme commune de DT2, qui constitue l'immense majorité des cas de DT2, les gènes impliqués ne causent pas la maladie, ils y prédisposent, en interaction avec des facteurs de risque environnementaux : ce sont des gènes ou variants de susceptibilité. Le DT2 commun est alors qualifié d'affection multigénique et polyfactorielle.
Cette situation complexe explique la moisson d'approches différentes pour étudier les formes monogéniques et polygéniques du DT2 et les difficultés de comparaison des résultats obtenus.

Quelles sont les populations étudiées ?

Les études des DT2 monogéniques reposent essentiellement sur les études familiales :
- les familles multiplex : familles étendues avec plusieurs membres atteints (famille multigénérationnelle avec 6-12 cas index ; particulièrement adaptées à l'étude des formes cliniques à transmission autosomique dominante/AD) ;
- les familles consanguines : très utiles pour rechercher les allèles rares responsables de maladies à transmission autosomique récessive (AR) ;
- les jumeaux : comme ils ont le même environnement prénatal et postnatal mais une identité génétique variable, (100% pour les jumeaux monozygotes et seulement de 50% pour les jumeaux dizygotes), leur étude est très productive ;
- les trios parents-enfant : étude enfant atteint versus parents non atteints, pour rechercher des mutations de novo ;
- les fratries (affected sib pair) : pour rechercher la concordance ou la discordance pour un trait ;
- les études d'adoption : facilitent la mesure de la contribution respective des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans le risque de développer une pathologie ; les enfants adoptés, qui changent souvent d'environnement par rapport à la famille biologique, présentent une forte corrélation avec les parents biologiques, mais pas avec les parents adoptifs, lorsque les facteurs de risque sont d'origine génétique.

Les études des DT2 polygéniques reposent essentiellement sur les études de populations
Ces études, de type cas/témoins, permettent d'évaluer le rôle étiologique causal d'un facteur dans la survenue d'une maladie, en comparant la présence de ce facteur chez les sujets atteints de la maladie (cas) et les sujets qui en sont indemnes (témoins). Les témoins doivent être strictement appariés à la population d'origine des cas, pour éviter des biais de recrutement et des conclusions erronées.

Quels sont les marqueurs utilisés ?

Les marqueurs utilisés sont des marqueurs génétiques polymorphes, comme les RFLP (restriction fragment lengh polymorphism), les microsatellites ou STRPs (short tandem repeats polymorphism) et les SNPs (Single Nucleotide Polymporphism) ; ces derniers sont actuellement les plus utilisés, en raison de leur très grand nombre et de leur distribution tout le long du génome.

Quelles sont les méthodes d'analyse utilisées ?

Méthodes d'identification d'un gène responsable d'une maladie « mendélienne », comme les DT2 monogéniques.
● Analyse de liaison
Cette approche est basée sur le calcul de la probabilité de liaison entre 2 loci.
Les études de liaison reposent sur une évaluation probabiliste de la co-ségrégation de 2 ou plusieurs marqueurs biologiques avec un trait/pathologie dans une étude familiale.
Deux marqueurs ou loci sont génétiquement liés s'ils sont transmis ensemble des parents à l'enfant plus souvent que lors d'une ségrégation indépendante, c'est-à-dire avec une probabilité de recombinaison < 50%. Ces loci, localisés sur le même haplotype, sont en déséqui-

libre de liaison.
Le principal avantage de l'analyse de liaison est l'identification d'une petite région génomique candidate, ce qui augmente la probabilité à priori qu'un variant identifié dans cette région soit le gène d'intérêt associé à la maladie. Les étapes suivantes consistent à lister les gènes de la région candidate, à prioriser leur étude en se basant sur leur profil d'expression tissulaire, la fonction de la protéine codée par le gène ou l'homologie structurale avec un gène d'animal modèle ou autre (approche gène candidat).
● Une variante de l'analyse de liaison est la cartographie par homozygotie.
Cette approche suppose un allèle rare responsable de la maladie avec un mode de transmission récessif. Cette méthode permet l'identification de régions du génome qui sont homozygotes chez les individus atteints. Les mutations hétérozygotes composites ne pourront pas être identifiées par cette méthode.

Méthodes d'identification d'un gène de susceptibilité d'une maladie polygénique, comme le DT2 commun.

Etudes d'association pangénomique / GWAS
Les GWAS (genome wide association study) ou études d'association pangénomique, constituent une approche alternative dans la recherche des facteurs génétiques de susceptibilité au DT2. Ce sont des études épidémiologiques observationnelles, qui permettent de rechercher sur une population une association entre un phénotype et un grand nombre de marqueurs génétiques. L'identification des loci à risque de DT2 par GWAS repose essentiellement sur des études cas/témoins.
Les études GWAS, qui permettent la mesure de l'exposition au risque génétique, utilisent des centaines de milliers, voire des millions, de marqueurs génétiques, (tagSNPs), testés simultanément sur l'ensemble du génome chez des milliers de patients TD2 et de témoins non diabétiques. Les GWAS se sont développés grâce aux progrès technologiques (puces à ADN et SNPs), qui ont permis de passer de l'exploration d'un locus à la totalité du génome.
Une différence de fréquence allélique significative du même SNP chez les cas et les témoins indique que la région correspondante du génome contient des variants génomiques fonctionnels qui influencent le risque de DT2 (modèle binaire de GWAS).
Les études GWAS, réalisées avec un million de marqueurs SNPs dans une cohorte de patients non apparentés, possèdent une puissance statistique supérieure à celle des études de liaison, qui n'utilisent que quelques centaines de marqueurs [19].
Les études GWAS ont cependant des limites :
- ne testent que la contribution à la pathologie des SNPs les plus fréquents (MAF ou Minimum Allele Frequency ≥ 5%), ce qui écarte de facto, comme possibles causes les variants rares, les zones du génome non couvertes par des SNPs fréquents, ainsi que les mécanismes épigénétiques. De plus, les chromosomes X et Y et l'ADN mitochondrial étaient jusqu'à récemment écartés de ces études;
- ne détectent pas les CNV (copy number variation), qui constituent une autre source de polymorphisme et qui existent chez les sujets sains. Certains de ces CNV, qui impliquent une variation du nombre d'un gène ou de plusieurs gènes, avec quelquefois des effets phénotypiques liés à cette différence de dosage génique, sont associés aux maladies fréquentes.

Progrès technologiques

Les progrès réalisés dans l'identification des variants de susceptibilité des maladies complexes, comme le DT2, ont grandement bénéficié des avancées technologiques spectaculaires :
- l'achèvement du séquençage du génome humain ;
- la mise au point de puces ADN ;
- le séquençage massif parallèle / NGS) :

Approche NGS : il s'agit d'une approche méthodologique alternative, représentée par le séquençage haut débit ou NGS (Next Generation Sequencing), utilisée pour déterminer la part d'héritabilité manquante. Cette technologie permet d'étudier un panel de gènes candidats (quelques centaines de gènes), l'exome dans sa totalité (WES ou whole exome sequencing / analyse de plus de 20 000 gènes) ou le génome entier (WGS ou whole genome sequencing).
WES et WGS représentent les méthodologies les plus prometteuses pour découvrir aussi bien de nouveaux gènes rares responsables de diabètes monogéniques que de nouveaux loci associés au risque de développer un DT2 polygénique.
Le WES et le WGS, en raison de leur sensibilité analytique très élevée, permettent de révéler un grand nombre de variants nucléotidiques dans chaque exome ou génome séquencé ; comment identifier le variant de susceptibilité parmi tous ces variants ? Pour réduire cette liste à un seul variant candidat, il est nécessaire de mettre en place un filtrage informatique et biologique, pour ne retenir in fine qu'un seul variant causal (ou plusieurs variations de séquence présentes sur le même gène).

Mutualisation des données à l'échelle internationale

La nécessité d'augmenter le nombre de cas/témoins pour identifier les variants de susceptibilité à faible effet a favorisé le travail collaboratif et le regroupement de plusieurs grandes équipes de recherche en consortium, qui ont mutualisé leurs moyens et leurs résultats à travers des projets très ambitieux. Un consortium, à travers le Projet HapMap, a permis de dresser un inventaire le plus exhaustif possible de toutes les différences de séquences d'ADN qui font la diversité de l'espèce humaine, à travers l'inventaire de tous les SNPs du génome.
En moyenne, un SNP est détecté toutes les 500 bases nucléotidiques ; le consortium en a isolé environ 2,5 millions. Il les a analysés et a tenté de comprendre comment ces SNPs se transmettent les uns par rapport aux autres, à travers les générations. Lorsque 2 SNPs sont situés l'un à côté de l'autre, ils se transmettent ensemble, c'est ce qu'on appelle un bloc de déséquilibre de liaison ou bloc haplotypique. Si un bloc, constitué de 30 000 nucléotides, comporte 40 SNPs qui ne sont pas

indépendants, il suffit d'en typer un seul sur les 40 pour avoir une idée de la diversité génétique correspondant au bloc entier. Le consortium en a conclu qu'il y a environ 550 000 blocs chez les individus originaires d'Europe ou d'Asie. En conséquence, il suffit de génotyper ces 550 000 blocs, pour se faire une idée de la diversité génétique humaine sur le génome entier.
Parmi les différents groupes collaboratifs qui se sont ainsi constitués, nous citerons, pour l'importance de leurs travaux :
- The Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) http://www.diagram-consortium.org/, qui a réalisé de très nombreuses méta-analyses sur le DT2 [20] ;
- The Meta-Analyses of Glucose-and Insulin-related traits Consortium (MAGIC) http://www.magicinvestigators.org/, dont les travaux ont essentiellement portés sur les gènes de susceptibilité aux traits glycémiques (glycémie et insulinémie à jeûn, glycémie 2h après une HGPO, HbA1c) [21].
D'autres projets structurants, comme le Projet 1 000 génomes, ont également contribué à améliorer considérablement nos connaissances sur l'architecture du génome humain, grâce en particulier à l'accroissement de la taille des cohortes et du nombre de SNPs analysés (> 6 000 000), permettant l'identification de nouveaux loci associés au DT2.

LES GÈNES RESPONSABLES DES DIABÈTES MONOGÉNIQUES

Le DT2 peut être subdivisé en formes monogéniques, de transmission mendélienne, et en formes polygéniques. Les formes monogéniques apparaissent très tôt dans la vie, soit à la naissance, soit dans l'enfance, soit pendant l'adolescence ou chez l'adulte jeune.
En général, ces formes monogéniques, constituées par les différents types de diabète MODY et de diabète néonatal, sont liées à des mutations délétères de gènes responsables d'un trouble primitif de la sécrétion d'insuline, conduisant à des situations d'hyperglycémie.

Les diabètes MODY

Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), qui débutent chez l'adulte jeune et qui représentent 1-2% de l'ensemble des diabètes, sont liés à des anomalies génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la cellule et/ou d'un défaut de sécrétion d'insuline [22].
La preuve initiale que le DT2 humain peut avoir une origine génétique a été fournie par des études de liaison familiales qui ont permis l'identification de mutations délétères du gène GCK qui provoquent une forme de diabète non auto-immun, à début précoce, chez les sujets non-obèses, appelé diabète de la maturité du sujet jeune (maturity-onset diabetes of the young ou MODY) [23; 24].
Actuellement, 13 gènes responsables de MODY ont été identifies (Fig. 2) grâce aux différentes approches mentionnées précédemment :
- GCK [25], HNF4A [26], HNF1A [27], CEL [28], BLK [29], par analyse de liaison ciblée ou pangénomique ;
- PDX1 [30], HNF1B [31], KLF11 [32], PAX4 [33], INS [34], ABCC8 [35], NEUROD1 [36] par approche gènes candidats ;
- KCNJ11 [37], grâce à l'approche NGS.

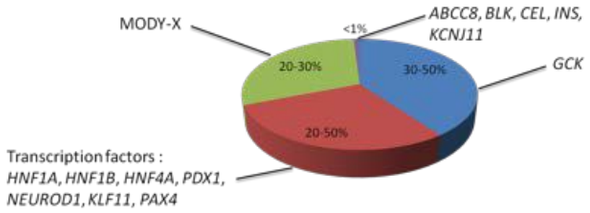


Figure 2. Répartition des gènes impliqués dans le MODY.

Les diabètes néonataux.

Le diabète néonatal (NDM) est défini comme un diabète isolé ou associé à d'autres symptômes de sévérité variable, diagnostiqué durant les 6 premiers mois de la vie. Cette forme de diabète, très rare, concerne environ 1/100 000 à 1/250 000 naissances. Ce diabète peut être permanent (PNDM) ou transitoire (TNDM).
Les méthodes utilisées pour identifier les gènes responsables de ce diabète néo-natal sont les mêmes que celles mises en œuvre pour les MODY, avec en plus l'approche par cartographie par homozygotie dans les familles consanguines.
A ce jour, une vingtaine de gènes responsables de diabète néo-natal ont été identifiés. Les causes les plus fréquentes de PNDM sont dues à des mutations de gènes qui codent pour des protéines fonctionnelles de la cellule pancréatique : le canal potassique (ABCC8 [35] et KCNJ11 [37]), la pré-proinsuline (INS [34]) et la GCK [25], qui code pour la glucokinase (Fig. 3).

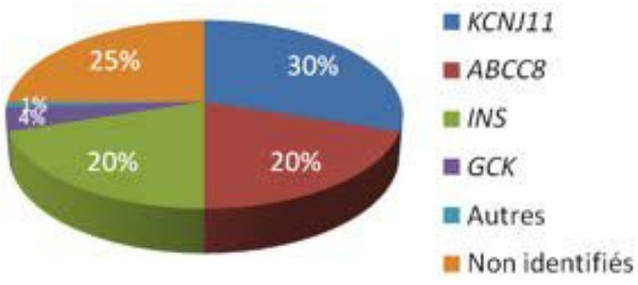


Figure 3. Répartition des gènes impliqués dans le diabète néo-natal permanent (PNMD) [38].
Un certain degré de chevauchement existe entre les gènes impliqués dans le MODY et le diabète néo-natal (ABCC8 [35], KCNJ11 [36], PDX1 [30], GCK [25], NEUROD1 [36] ou GATA4 [39]), ce qui traduit une base physiopathologique commune de ces deux grandes catégories de diabètes monogéniques.
Au total, 28 gènes distincts ont été identifiés comme responsables de diabètes monogéniques. Cependant, près de 30% des patients présentant des diabètes monogéniques présumés ne renferment pas de mutations dans les gènes causaux responsables connus [40].

LES VARIANTS FRÉQUENTS DE SUSCEPTIBILITÉ AU DT2 POLYGÉNIQUE OU COMMUN

Si la présence d'un allèle ou variant particulier a pu être associée avec le développement d'un diabète commun, la présence de cet allèle n'est ni nécessaire (il y a d'autres diabétiques qui ne le possèdent pas) ni suffisante (il y a des individus sains qui le possèdent) pour provoquer le DT2 par sa seule présence. Ce variant peut donc être absent chez beaucoup de malades et présent chez de nombreux sujets contrôles ! La fréquence de ce variant sera cependant différente chez les malades et les contrôles.
En résumé, il n'y a donc pas de gènes du DT2 commun, mais des gènes de susceptibilité ou de prédisposition, dont les activités sont influencées par des facteurs environnementaux, mais probablement aussi par des interactions intergéniques (épistasie).

Loci ou variants communs de susceptibilité identifiés par analyse de liaison basée sur des études familiales

Cette approche, utilisée jusqu'en 2006, date d'apparition des études GWAS, a été peu féconde dans les études des formes polygéniques de DT2. Seuls deux signaux ont été localisés par cette approche, signaux qui ont permis d'identifier ultérieurement de manière reproductive deux variants de gènes associés au TD2 :
- HNF4A [26] ;
- TCF7L2 [41], qui contient un SNP intronique ; ce variant est celui qui possède, de tous les variants identifiés, le plus grand effet sur le risque de DT2 (odds ratio : 1,46).

Loci ou variants communs de susceptibilité identifiés par l'approche gènes candidats

Cette approche a permis d'identifier des gènes ayant un rôle dans les cellules pancréatiques ou dans la sensibilité à l'insuline, comme KCNJ11 [37] et IRS1 [42].
GCK [25] et HNF1B [31], gènes précédemment identifiés comme responsables de diabètes monogéniques, se sont, par cette approche, révélés également impliqués dans les formes polygéniques du DT2.

Loci ou variants fréquents identifiés par les études d'association GWAS et méta-analyses de GWAS

Une équipe de chercheurs de 3 pays (Angleterre, France et Canada) a conduit en 2007 la 1ère étude GWAS, sur une population de 694 diabétiques de type 2 non obèses et ayant au moins un parent de premier degré atteint par la maladie et 669 non diabétiques. Cette étude, qui a analysé 400 000 sites polymorphes, a été répliquée, pour confirmer ces premiers résultats, sur un échantillon plus grand (2 900 diabétiques et 2 900 témoins), en analysant seulement une soixantaine de sites polymorphes. Cette approche de « tamisage successif » a permis de confirmer l'association du variant TCF7L2 avec le DT2 [43] et d'en identifier de nouveaux :
- SLC30A8 (solute carrier family 30 member 8), gène qui code pour un transporteur du zinc, qui est impliqué dans l'étape finale de la synthèse de l'insuline [44] ;
- HHEX/IDE (code pour un facteur de transcription ; hematopoietically expressed homeobox) [45] ;
- EXT2 (code pour une protéine qui participe au développement du pancréas) [46] ;
- ALX4 (impliqué lui aussi dans le développement du pancréas) [47].
Ces cinq gènes, qui présentent des associations fortes avec le DT2 commun, exercent des rôles importants dans le développement du pancréas et les fonctions des cellules productrices de l'insuline.
D'autres études GWAS ont contribué à identifier de nouveaux variants génétiques de CDKAL1 [48], IGF2BP2 [49], CDKN2A/2B [50], associés au DT2.
Des études d'association pangénomique récentes ont permis de découvrir de nouveaux variants génétiques associés au DT2, qui à priori ne semble pas intervenir dans l'homéostasie glucidique, comme le variant rs10830963 dans l'intron du gène MTNR1B, gène qui code le récepteur MT2 de la mélatonine, impliquée dans la régulation des rythmes circadiens et saisonniers [51]. Cette approche a permis ainsi d'identifier des gènes qui n'étaient pas, dans leur grande majorité, connus pour être impliqués dans la physiopathologie du DT2.
Ces études d'association pangénomique, qui ont débuté en 2007, et les méta-analyses de GWAS qui ont suivi, ont permis d'identifier à ce jour plus de 90 variants génétiques qui augmentent le risque de DT2 (Fig. 4 ; [52; 53]).

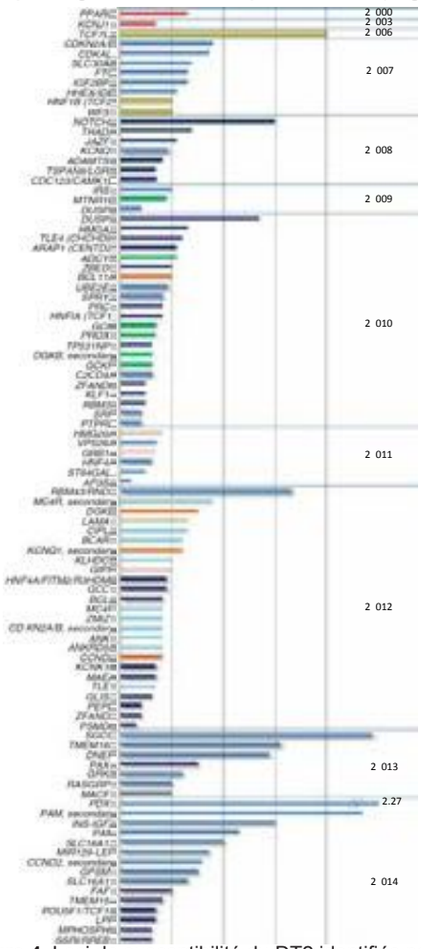


Figure 4. Loci de susceptibilité du DT2 identifiés par analyse de liaison, gènes candidats, GWAS et WES [52].

Ces études GWAS ont confirmé des loci précédemment identifiés par des approches analyse de liaison ou gènes candidats.
Les loci associés au DT2 (axe Y) sont représentés en fonction de leur effet (OR sur l'axe X), de leur année d'identification et de l'approche utilisée (rouge : gène candidat; jaune : association à grande échelle ; vert : méta-analyse GWAS traits glycémiques; bleu clair : GWAS ; bleu foncé : méta-analyse GWAS ; bleu ciel : GWAS avec Metabochip ; rose : méta-analyse GWAS population féminine ; marron : méta-analyse GWAS masculine ; gris : WES).
L'identification de nouveaux loci de susceptibilité, qui ont des effets très modestes sur la susceptibilité au DT2, nécessite des échantillons de population de plus grande taille, ce qui est accompli grâce aux méta-analyses qui mutualisent les résultats des études GWAS existantes. Comme ces recherches sont très codifiées, en comparant les études les unes aux autres, le nombre de cas/témoins étudiés est augmenté, permettant ainsi d'identifier un plus grand nombre de gènes de susceptibilité.
Le consortium DIAGRAM (The Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis), qui a réalisé plusieurs méta-analyses pour le DT2, avec à chaque fois un nombre plus élevé de patients DT2 et de sujets contrôles, a joué un rôle essentiel dans la l'identification de ces gènes de susceptibilité.

Loci ou variants fréquents ou rares identifiés par séquençage haut débit (HTS) ou Next Generation Sequencing (NGS)

Ensemble, les loci de susceptibilité identifiés par ces approches n'expliquent cependant que 10% à 15% de l'héritabilité de la maladie [54], d'où la nécessité d'utiliser de nouveaux outils d'analyse plus performants, comme le séquençage haut débit de l'exome (WES) ou du génome entier (WGS), afin améliorer ces chiffres et notre compréhension de la physiopathologie du DT2 commun. Les études basées sur le séquençage de l'exome (WES) sur différentes populations (islandaise, mexicaine, finlandaise) ont en effet permis d'identifier de nouveaux variants de susceptibilité.

LOCUS DE SUSCEPTIBILITÉ ET VARIANT CAUSAL

Comment passer du SNP ou locus associé au DT2 au véritable variant génétique causal ?
Par convention, le variant génétique causal est supposé être le gène candidat le plus proche des SNPs de la région associée au diabète. Les études de liaison ou d'association nous indiquent seulement la localisation chromosomique du facteur causal, sur une région relativement étendue pour les études de liaison ou sur des blocs d'haplotypes pour les études d'association. Il existe donc toujours un problème d'identification du véritable variant causal.
Lorsque des SNPs ou loci ont été trouvés associés au DT2, il faut rechercher dans le voisinage de ces loci, des gènes candidats. Cette approche a ainsi permis d'identifier de nombreux gènes impliqués dans le développement pancréatique (PDX1 [30], FOXA2 [55] et PROX1 [56]), dans le maintien de la fonction de sécrétion de la cellule bêta pancréatique (SLCA2 [57], GCK [25] et PSCK1 [58]) et dans la signalisation de l'insuline (IRS1 [41], GRB14 [59]).
Cette situation favorable n'est souvent pas retrouvée, en particulier lorsque les loci incriminés sont situés dans des régions intergéniques.
Il est également possible que le locus identifié soit en relation fonctionnelle avec un variant causal très éloigné, qui agirait en cis sur ce locus, par le biais de facteurs de transcription. Dans cette hypothèse, l'identification du véritable variant génétique causal, éloigné du locus qu'il impacte, nécessite la réalisation d'études fonctionnelles approfondies et laborieuses (études in vitro sur cultures cellulaires ou in vivo sur des animaux modèles).

FONCTIONS DES GÈNES VARIANTS

Les gènes identifiés comme agent causal de DT2 monogénique ou comme variant de susceptibilité de la forme commune de DT2 sont impliquées dans :
l'homéostasie glucidique (Fig. 5) :
- synthèse et processing de l'insuline : INS [34], NEUROD1 [36], PDX1 [30], SLC30A8 [44]
- sécrétion de l'insuline (Fig. 5) : TCF7L2 [41; 43], GCK [25], KCNJ11 [37], ABCC8 [35], MTNR1B [51], GIPR [60], ADRA2A [61], HNF1A [27], HNF4A [26];
- signalisation de l'insuline : PPARG [62], IRS1 [42], GRB14 [59];
le développement et le maintien de la masse et de la fonction des cellules pancréatiques : TCF7L2 [41; 43], EXT2 [46] GIPR [60], HNF4A [26], EIF2AK3 [63], WFS1 [64], HNF1B [31], PDX1 [30], PTF1A [65], RFX6 [66], GLIS3 [67], PAX6 [68], NEUROD1 [36] et NEUROG3 [69].

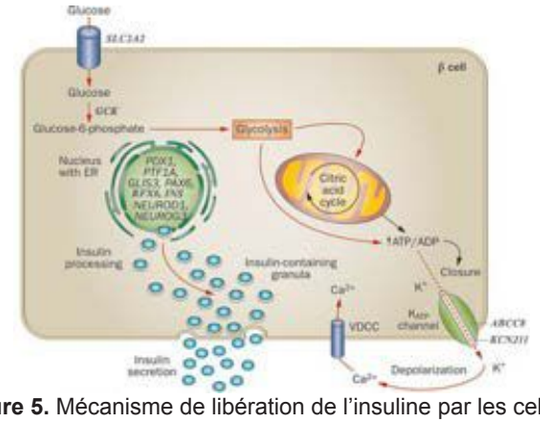


Figure 5. Mécanisme de libération de l'insuline par les cellules pancréatiques.

Les études de liaison et d'association (GWAS en particulier) ont confirmé la nature polygénique du DT2. L'analyse de l'ensemble des variants associés au DT2 montre que ceux qui impactent la masse fonctionnelle des cellules pancréatiques (insulinosécrétion) sont plus nombreux que ceux interviennent dans l'insulinorésistance.

RELATIONS ENTRE LES LOCI OU VARIANTS FRÉQUENTS DE SUSCEPTIBILITÉ ET L'ORIGINE ETHNIQUE DES POPULATIONS

Les études GWAS réalisées sur une population d'origine ethnique particulière (européenne en particulier) ont souvent été répliquées sur d'autres populations (africaines, chinoises, japonaises, mexicaines, ….), permettant de confirmer les variants initialement identifiés (variants universels, comme TCF7L2 [43]). Les loci associés au DT2 sont donc relativement conservés entre les différentes ethnies, ce qui renforce la robustesse de l'association, (élimination des biais liés aux facteurs environnementaux) [70; 71].

Les méta-analyses GWAS trans-ethniques ont permis également de découvrir de nouveaux loci associés au DT2 commun, qui seraient spécifiques de l'ethnie d'origine de la population étudiée (GLIS3, PEPD, ITM2-R3HDML-HNF4A, KCNK16, MAEA, GCC1-PAX4, PSMD6 et ZFAND chez les individus de descendance asiatique [72; 73], KCNQ1 et C2CD4A chez les japonais [74; 75; 76], SLC16A11 dans la population mexicaine [77], TMEM163 dans la population du nord de l'Inde [78] et TBC1D4 au Groenland [79]).

Ces études démontrent une concordance considérable des effets alléliques quelle que soit l'ethnie, même au niveau des loci présentant une faible association, ce qui appuie l'hypothèse que ces variants à risque de DT2 ont précédé la migration des hommes en dehors de l'Afrique et s'oppose à l'hypothèse de l'association synthétique, qui prédit que les associations de variants communs sont actionnées par des allèles causaux de faible fréquence avec des effets importants.

VARIANTS DE SUSCEPTIBILITÉ ET DIMORPHISME SEXUEL

Une étude familiale de grande échelle réalisée sur une population islandaise montre que des variants de susceptibilité de KCNQ1 and KLF14 ont des effets plus importants sur le risque de DT2 lorsque l'allèle à risque est transmis par la mère plutôt que par le père. Ce dimorphisme sexuel est confirmé pour d'autres variants : effet plus marqué de CCND2, BCL11A, DGKB lorsqu'ils sont transmis par les mâles et effet plus marqué de GIPR, GRB14 lorsqu'ils sont transmis par les femmes.

CHEVAUCHEMENT ENTRE GÈNES DES DIABÈTES MONOGÉNIQUES ET GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ AU DT2

L'architecture génétique du DT2 montre des exemples intéressants de convergence entre les causes monogéniques/mendéliennes et polygéniques du DT2, comme HNF1B, TCF2, KCNJ11, WFS1 et PPARG (Fig. 5).

Génétiquement, il existe un continuum diabète néo-natal – MODY et DT2 commun, avec des chevauchements partiels.

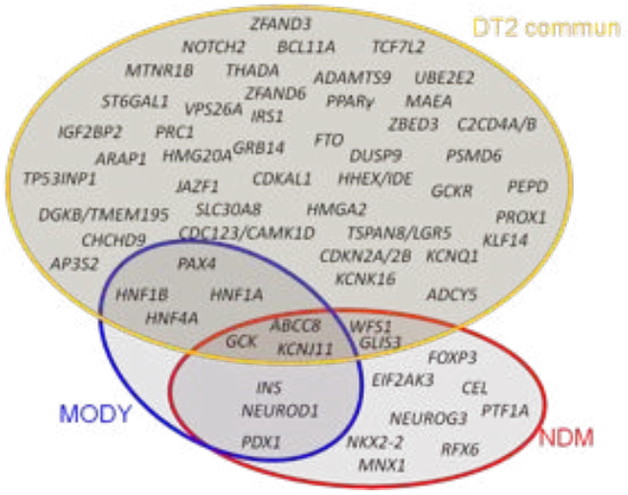


Figure 6. Chevauchement des gènes des différents types de diabète [80].

A titre d'exemple, ABCC8, KCNJ11 et GCK sont responsables d'un large spectre clinique : ils sont retrouvés associés au DT2 commun et responsables de diabète néo-natal et MODY (Fig. 6 et Fig. 7) [80]. Les diabètes, quelle que soit leur présentation clinique, partagent donc des bases biologiques communes.

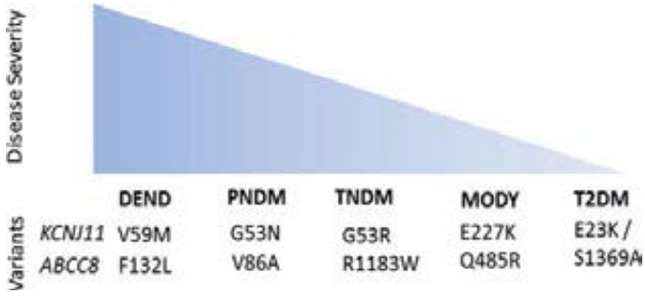


Figure 7. Variants KCNJ11 et ABCC8 et présentations cliniques [80].

DEND : developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes, iDEND : intermediate DEND

VARIANTS DE SUSCEPTIBILITÉ AU DT2 ET AUX TRAITS QUANTITATIFS RELIÉS AU DT2

Les loci de traits quantitatifs relatifs au diabète (glycémie à jeun ou GAJ, l'insulinémie à jeun ou IJ, le taux de glucose à 2h après une HGPO ou GPP ou encore l'HbA1c ont été essentiellement étudiés par le consortium MAGIC (groupe collaboratif) sur la population générale (modèle linéaire). MAGIC a pu mutualiser les données de ces traits quantitatifs de patients non diabétiques, indemnes des complications métaboliques et cardiovasculaires habituelles des patients diabétiques [81]. Cette approche, qui a pu mettre en évidence des gènes qui contrôlent l'homéostasie glucidique de façon indépendante du risque de DT2, fournit de nouveaux éclairages sur les voies biologiques impliquées dans le déterminisme génétique de la glycémie et de l'insulinémie.

Un chevauchement partiel existe entre les loci associés à ces traits glycémiques et ceux associés au DT2

(Fig. 8):
- 22/36 loci associés à la GAJ (> 60%);
- 8/9 loci associés à la GPP ;
- 5/19 loci associés à l'IJ après ajustement à la corpulence (BMI).

Autour de ces loci, de nombreux gènes candidats ont été identifiés, notamment des gènes impliqués dans le développement pancréatique (PDX1, FOXA2 et PROX1), dans le maintien de la fonction de sécrétion de la cellule bêta pancréatique (SLCA2, GCK et PSCK1) et dans la signalisation de l'insuline (IRS1, GRB14).

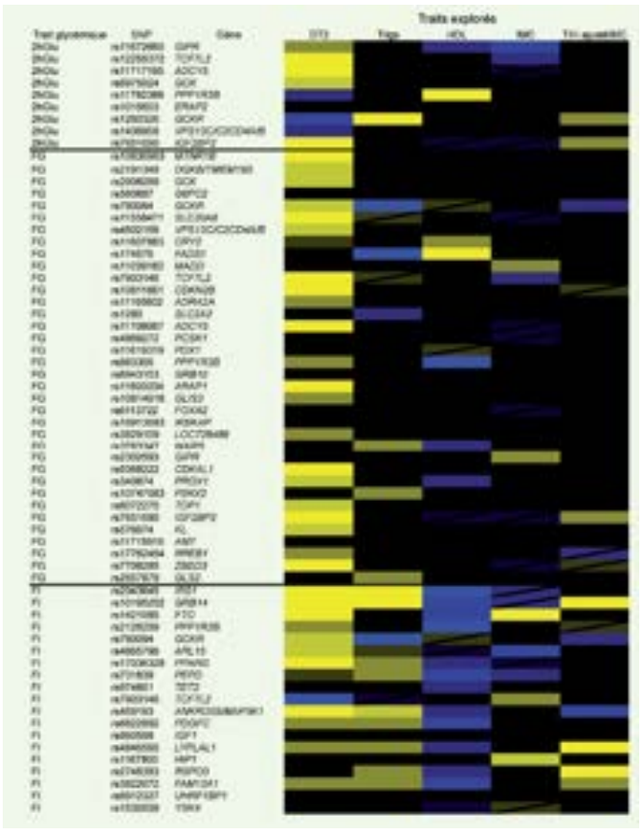


Figure 8.
Loci génétiques des traits glycémiques et risque de DT2 [81].

EPIGÉNÉTIQUE

Le DT2 est une maladie relativement récente dans l'histoire de l'humanité : elle s'est développée avec l'avènement du vieillissement de la population et des changements du mode de vie et des facteurs environnementaux, comme la baisse de l'activité physique, la surconsommation alimentaire, … Nos gènes n'ont pas changé ; ce qui a changé, c'est en particulier leur niveau d'expression, régulé par les interactions gènes-environnement. Par ailleurs, certains de nos variants génétiques, qui étaient adaptés à l'environnement des hommes des cavernes et qui constituaient un avantage sélectif lorsque l'homme était très actif avec une alimentation très frugale, ne sont plus en harmonie avec notre mode de vie et notre environnement actuels (surconsommation alimentaire et très faible dépense énergétique) ; ce qui était probablement un avantage est devenu un handicap.

L'état de santé des habitants, des récoltes et des famines d'un village isolé du nord de la Suède, est relevé depuis 200 ans. De ces données, plusieurs conclusions ont pu en être déduites :
- l'existence d'un lien évident entre les crises de famine chez les grands-parents et le nombre de cas de diabète chez les petits enfants ;
- la réponse trans-générationnelle ne s'exerce que pendant certaines périodes :grand-père au moment de la puberté (spermatozoïdes) ; grand-mère au moment de la formation des ovocytes ;
- l'impact d'une famine est intégré au niveau du sperme et des ovocytes et se trouve présent deux générations plus tard. Il faut protéger notre génome pour nos petits enfants.

Gènes et environnement sont liés.

L'environnement intra-utérin conditionne le devenir de l'enfant :
- la malnutrition/sous-nutrition au cours de la grossesse impacte l'environnement utérin du fœtus, provoquant un retard de croissance intra-utérin (RCIU), le développement d'un phénotype « économe » et le développement d'un DT2 à l'âge adulte en présence d'une surabondance alimentaire [10] ;
- l'hyperglycémie maternelle au cours diabète gestationnel modifie le milieu intra-utérin, provoquant une augmentation de la susceptibilité du fœtus à développer à l'âge adulte un DT2 [11].

Ces facteurs environnementaux (famine, sous-nutrition, hyperglycémie intra-utérine …) exercent leurs effets par des mécanismes épigénétiques [11], qui peuvent être définis comme des évènements qui aboutissent à une modification de l'expression de gènes, et donc des activités cellulaires, en absence de toute mutation génétique. Ces évènements sont de deux types :
- les modifications enzymatiques (méthylation, acétylation, …) des protéines histones et/ou de l'ADN, qui vont impacter la conformation locale de la chromatine, qui sera ouverte ou condensée. La transition de la forme ouverte à la forme condensée de la chromatine fera que les gènes de cette région chromatinienne passeront d'un

état exprimé (accessibles à la machinerie transcriptionnelle) à un état réprimé (inaccessibles à la machinerie transcriptionnelle) ;
- le rôle des microARNs (miRNAs), ARNs de petite taille, transcrits mais non traduits, qui participent à la régulation de l'expression des gènes.
Les facteurs environnementaux impactent positivement ou négativement les enzymes qui interviennent dans les modifications chimiques des histones et/ou de l'ADN et le niveau d'expression des miRNAs.

UTILITÉ CLINIQUE DU PROFILAGE GÉNÉTIQUE

Ces découvertes sur les gènes de susceptibilité du DT2 commun peuvent-elles être utiles en clinique et permettre en particulier de prédire le DT2 ?

Prédiction

Les nombreux variants de susceptibilité au DT2 contribuent individuellement de manière très modeste au risque de développer un DT2 (les odds ratio sont plus proches de 1,1 que de 1,5). De ce fait, calculer le score de risque génétique (GRS) en identifiant le répertoire des variants de susceptibilité au DT2 chez un individu par profilage génétique, pour prédire un DT2, ne semble pas présentement très pertinent, d'autant que l'ensemble des gènes de susceptibilité identifiés à ce jour explique moins de 15% de l'héritabilité du DT2.
Attention ! On peut très bien être diabétique sans posséder aucun des gènes de susceptibilité actuellement connus.
Cependant, intégrer dans un modèle de prédiction du DT2, les données génétiques à l'histoire familiale, à l'IMC, au mode de vie et à l'alimentation, serait un élément essentiel
Lorsque les données génétiques seront plus étoffées, elles permettraient d'instaurer des mesures interventionnelles préventives comportementales et/ou pharmacologiques très précoces chez les sujets à risque, pour éviter ou retarder l'apparition du DT2.
Si la prédiction de DT2 par les seuls éléments génétiques n'est pas encore de mise, l'identification des facteurs génétiques de susceptibilité aura contribué et contribuera à :
- mieux comprendre la physiopathologie du DT2 ;
- initier l'innovation thérapeutique ;
- personnaliser la prise en charge thérapeutique ;
- développer des tests diagnostiques ;
- mettre en œuvre des actions de prévention.

Prévention

Peut-on prévenir le DT2 grâce au profilage génétique ?

Dans un avenir qui semble proche, lorsque la grande majorité des variants de susceptibilité du DT2 aura été identifiée, les personnes reconnues à risque se verront proposer un programme thérapeutique comportemental et/ou pharmacologique, destiné à prévenir l'apparition de cette maladie qui, pour l'instant, est en constante progression.
Pouvoir affirmer à un individu, avec une très forte fiabilité, que ses gènes le prédisposent à développer un DT2, devrait être un argument très motivant pour qu'il modifie son mode de vie afin de réduire son risque de développer cette maladie.
Assurer une alimentation saine et faire du sport pour une réduction, même modeste de son IMC, constituent certainement les méthodes les plus efficaces pour prévenir le DT2 chez les sujets à haut risque.
Des études ont montré que la prise en charge d'enfants prédisposés à devenir diabétiques permet de réduire de moitié leur risque de développer la maladie, rien qu'en leur faisant pratiquer un sport, en les incitant à manger sainement et à ne pas grossir.
La voie médicamenteuse n'est cependant pas à exclure, si certaines cures peuvent endiguer le développement de la maladie.

CONCLUSION

Avec l'augmentation de nos connaissances sur les variations génétiques du genome humain, grâce aux progrès technologiques considérables réalisés dans ce domaine, notre compréhension des bases génétiques du diabète, aussi bien des formes rares de diabètes monogéniques, que des formes communes polygéniques et multifactorielles du DT2, s'est profondément améliorée.
L'approche par analyse de liaison familiale a permis d'identifier les gènes responsables de diabètes monogéniques, alors que les études GWAS par l'approche cas/témoins a grandement facilité l'identification des gènes/variants/loci de susceptibilité du DT2.
Quoi après les études GWAS ?
Malgré les fantastiques progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du diabète grâce aux études GWAS, la part identifiée de l'héritabilité du DT2 (10%-15%) reste faible [54]. Les efforts doivent donc se poursuivre dans ce domaine, en généralisant les études par NGS (WES et WGS), qui permettront d'identifier aussi bien les variants rares, responsables de diabètes monogéniques, que pour les variants fréquents, responsables de DT2 commun, ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et préventives qui restent à découvrir, d'autant que cette technologie est de plus en plus économique.■

LE FUTUR

Recoupement classification clinico-biologique et profilage génétique.

Suite à des travaux récents, sur près de 15 000 nouveaux cas de diabète du sud de la Suède et en Finlande sur cinq cohortes [(All New Diabetics in Scania (ANDIS ; http://andis.ludc.med.lu.se/all-new-diabetics-in-scania-andis/), Scania Diabetes Registry (SDR), All New Diabetics in Uppsala (ANDIU ; http://www.andiu.se/english/), Diabetes Registry Vaasa (DIREVA), and Malmö Diet and Cancer Cardiovascular Arm (MDC-CVA)], le groupe de Leif Groop nous propose une reclassification plus rationnelle des diabètes en cinq sous-groupes (un sous-groupe

correspondant au DT1 et quatre sous-groupes aux DT2), basée sur des éléments, cliniques, biologiques, physiopathologiques et évolutifs (Tab. 2 ; [8]. Il serait pertinent de ré-analyser les données des études GWAS et méta-GWAS déjà réalisées, sous le prisme de cette nouvelle classification, pour éventuellement identifier des associations génétiques plus rigoureuses et plus pertinentes, qui seraient spécifiques de chacun des quatre sous-groupes de DT2, constituées de cohortes plus homogènes de DT2. Ces études futures permettraient d'affiner la physiopathologie des quatre formes proposées de DT2, d'instaurer des thérapeutiques personnalisées et de proposer aux sujets à risque des tests génétiques en adéquation avec leur classification, pour entreprendre des mesures de score de risque génétique, qui seraient cliniquement utiles à l'avenir.

Sachant que seuls 20-30% des obèses développent un DT2, un intérêt particulier devrait être porté à rechercher d'éventuels variants de protection, dans cette population. Des études doivent également être entreprises pour caractériser les interactions gènes-environnement et les modifications épigénétiques potentielles.

Approche intégrative

Après le tsunami des « omics », l'heure est à l'intégration de ces différentes disciplines, permettant de combiner les données de génomique, de transcriptomique, de protéomique et de métabolomique, pour caractériser de manière plus complète et plus fine l'architecture génétique du diabète. Cette vision panoramique et synthétique serait un premier pas vers une médecine prédictive, une médecine personnalisée et un outil pertinent pour la recherche médicale.

Ces travaux sur le diabète pourront aussi servir de paradigme expérimental pour l'étude d'autres maladies dont la physiopathologie est très incomplètement comprise et qui constituent des problèmes de santé publique, comme le cancer, l'hypertension artérielle, la maladie d'Alzheimer ou l'obésité.

Cluster	N (%)	Characteristics	Name
1	577 (6.4)	Early disease onset (at a young age), essentially corresponds with type 1 diabetes and LADA, relatively low BMI, poor metabolic control, insulin deficiency (impaired insulin production), GADA+	Severe autoimmune diabetes (SAID)
2	1575 (17.5)	Similar to cluster 1 but GADA–, high HbA1c, highest incidence of retinopathy	Severe insulin-deficient diabetes (SIDD)
3	1373 (15.3)	Insulin resistance, high BMI, highest incidence of nephropathy	Severe-insulin resistant diabetes (SIRD)
4	1942 (21.6)	Obesity, younger age, not insulin resistant	Mild obesity-related diabetes (MOD)
5	3513 (39.1)	Older age, modest metabolic alterations	Mild age-related diabetes (MARD)

Tableau 2. Nouvelle classification du diabète sucré en cinq sous-groupes (Cohorte ANDIS 8980 patients) [8].

RÉFÉRENCES

[1] IDF Diabetes Atlas, 6th edn. (2013) International Diabetes Federation, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013).

[2] Global Status Report on Non communicable Diseases 2010 (World Health Organization, 2011).

[3] Ricci PCM., Detournay B, Poutignat N, Kusnik-Joinville O, Raimond V et al, pour le comité scientifique d'Entred. (2009) Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète : Études Entred 2001 et 2007. Bull Epidemiol Hebdp 42-43, 464-469 (2009).

[4] American Diabetes, A. (2014) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 37 Suppl 1, S81-90, doi:10.2337/dc14-S081.

[5] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20, 1183-1197 (1997).

[6] Ounissi-Benkalha H & Polychronakos C (2008) The molecular genetics of type 1 diabetes : new genes and emerging mechanisms. Trends Mol Med 14, 268-275, doi:10.1016/j.molmed.2008.04.002.

[7] Flanagan SE et al (2014) Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. Nat Genet 46, 812-814, doi:10.1038/ng.3040.

[8] Emma Ahlqvist et al (2018) Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 6(5):361-369.

[9] Daousi C et al (2006) Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. Postgraduate medical journal 82, 280-284, doi:10.1136/pmj.2005.039032.

[10] Hales CN & Barker DJ (1992) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 35, 595-601.

[11] Pettitt DJ et al (2008) Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes Care 31, 2126-2130, doi:10.2337/dc08-0769.

[12] Pollin TI (2011) Epigenetics and diabetes risk : not just for imprinting anymore? Diabetes 60, 1859-1860, doi:10.2337/db11-0515.

[13] Lind L, Zethelius B, Salihovic S, van Bavel B & Lind PM (2014) Circulating levels of perfluoroalkyl substances and prevalent diabetes in the elderly. Diabetologia 57, 473-479, doi:10.1007/s00125-013-3126-3.
[14] Köbberling J & Tillil H (1982) Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. The genetics of diabetes mellitus, 201-209.
[15] Groop L et al (1996) Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. Diabetes 45, 1585-1593.
[16] Newman, B. et al (1987) Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. Diabetologia 30, 763-768.
[17] Kaprio J et al (1992) Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. Diabetologia 35, 1060-1067.
[18] Neel JV (1962) Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am J
Hum Genet 14:353–362
[19] Risch N, Merikangas K (1996) The future of genetic studies of complex human diseases. Science 273, 1516–1517.
[20] DIAbetes Genetics Replication Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium et al. (2014) Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. Nat Genet 46(3):234–244. doi:10.1038/ng.2897
[21] Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU et al (2010) New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nat Genet 42(2):105–116
[22] Fajans SS, Bell GI & Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 345, 971-980, doi:10.1056/NEJMra002168.
[23] Froguel P et al (1992) Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nature 356, 162-164, doi:10.1038/356162a0.
[24] Froguel et al (1993) Froguel, P, Zouali, H, Vionnet, N et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. N Engl J Med 328: 697–702.
[25] Vionnet N et al (1992) Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nature 356, 721-722, doi:10.1038/356721a0.
[26] Yamagata K et al (1996) Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). Nature 384, 458-460, doi:10.1038/384458a0.
[27] Yamagata K et al (1996) Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). Nature 384, 455-458, doi:10.1038/384455a0.
[28] Raeder H et al (2006). Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. Nat Genet 38, 54-62, doi:10.1038/ng1708.
[29] Borowiec M et al (2009) Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. Proc Natl Acad Sci U S A 106, 14460-14465, doi:10.1073/pnas.0906474106.
[30] Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL & Habener JF (1997) Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. Nat Genet 17, 138-139, doi:10.1038/ng1097-138.
[31] Horikawa Y et al (1997) Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. Nat Genet 17, 384-385, doi:10.1038/ng1297-384.
[32] Neve B et al (2005) Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. Proc Natl Acad Sci U S A 102, 4807-4812, doi:10.1073/pnas.0409177102.
[33] Shimajiri Y et al (2001) A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese. Diabetes 50, 2864-2869.
[34] Colombo C et al (2008) Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. J Clin Invest 118, 2148-2156, doi:10.1172/JCI33777.
[35] Thomas PM et al (1995) Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Science 268, 426-429.
[36] Malecki MT et al. (1999) Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 23, 323-328, doi:10.1038/15500.
[37] Bonnefond A et al (2012) Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. PLoS One 7, e37423, doi:10.1371/journal.pone.0037423.
[38] De Leon, D. D. & Stanley, C. A. in GeneReviews (eds R. A. Pagon et al.) (1993).
[3ç] Shaw-Smith C et al (2014) GATA4 mutations are a cause of neonatal and childhood-onset diabetes. Diabetes, doi:10.2337/db14-0061.
[40] Vaxillaire M Bonnefond A Froguel P (2012) The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 26:171–187.
[41] Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I et al (2006) Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 38:320–323.
[42] Almind K et al (1993) Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 342, 828–832.
[43] Cauchi S et al (2007) TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. Journal of molecular medicine 85, 777-782, doi:10.1007/s00109-007-0203-4.
[44] Sladek R et al (2007) A genome wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature 445(7130):881–885.
[45] Pascoe L et al (2007) Common variants of the novel type 2 diabetes genes, CDKAL1 and HHEX/IDE, are associated with decreased pancreatic β-cell function. Diabetes 56:3101–3104.
[46] Liu L et al (2013) Association between variants of EXT2 and type 2 diabetes: a replication and meta-analysis. Human Genetics 132, 139–145.
[47] Sladek R et al (2007) A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature volume 445, pages 881–885.
[48] Palmer CJ et al (2017) Cdkal1, a type 2 diabetes susceptibility gene, regulates mitochondrial function in adipose tissue. Mol Metab. 2017 Oct;6(10):1212-1225. doi: 10.1016/j.molmet.2017.07.013. Epub 2017 Jul 31
[49] Tianwei G et al (2012) IGF2BP2 and IGF2 genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy. Journal of dia-

betes and its complications 26(5):393-8 • July 2012
[50] Kong Y et al (2016) Islet biology, the CDKN2A/B locus and type 2 diabetes risk. Diabetologia. 2016 Aug;59(8):1579-93. doi: 10.1007/s00125-016-3967-7. Epub 2016 May 7
[51] Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C et al (2009) A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. Nat Genet 41:89–94. doi:10.1038/ng.277
[52] Zeggini E et al (2008) Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nat Genet 40(5):638–645. doi:10.1038/ng.120
[53] Sladek R and Prokopenko I (2016) In The Genetics of Type 2 Diabetes and Related Traits Springer International Publishing Switzerland 2016 J.C . Florez (ed.).
[54] Morris AP, Voight BF, Teslovich TM et al. (2012) Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. Nat Genet 44:981–990.
[55] Rodriguez ML et al (2017) Identification and characterization of a FOXA2-regulated transcriptional enhancer at a type 2 diabetes intronic locus that controls GCKR expression in liver cells. Genome Medicine 9:63 https://doi.org/10.1186/s13073-017-0453-x
[56] Sophie Lecompte et al (2013) Genetic and Molecular Insights Into the Role of PROX1 in Glucose Metabolism. Diabetes 62(5): 1738-1745. https://doi.org/10.2337/db12-0864
[57] Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A et al. (1997) Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. Nat Genet 17:324–326. doi:10.1038/ng1197-324
[58] Grotz AK et al (2017) Prioritising Causal Genes at Type 2 Diabetes Risk Loci. Curr Diab Rep. 2017; 17(9): 76. Published online 2017 Jul 31. doi: 10.1007/s11892-017-0907-y
[59] Cariou B et al (2000) Increased adipose tissue expression of Grb14 in several models of insulin resistance. FASEB J. 2004 Jun;18(9):965-7. Epub 2004 Apr 1.
[60] Saxena R et al (2010) Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge" (Nature Genetics. 2010 Feb;42(2):142-8).
[61] Rosengren AH et al (2010) Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. Science. 2010 Jan 8;327(5962):217-20. doi: 10.1126/science.1176827. Epub 2009 Nov 19.
[62] Deeb SS et al (1998) A Pro12Ala substitution in PPARγ2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nature Genetics 20, 284–287.
[63] Brickwood S et al. (2003) Wolcott-Rallison syndrome: pathogenic insights into neonatal diabetes from new mutation and expression studies of EIF2AK3. Journal of medical genetics 40, 685-689.
[64] Yamada T et al (2006) WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta-cells. Hum Mol Genet 15, 1600-1609, doi:10.1093/hmg/ddl081.
[65] Krapp A et al (1998) The bHLH protein PTF1-p48 is essential for the formation of the exocrine and the correct spatial organization of the endocrine pancreas. Genes Dev 12, 3752-3763.
[66] Soyer J et al (2010) Rfx6 is an Ngn3-dependent winged helix transcription factor required for pancreatic islet cell development. Development 137, 203-212, doi:10.1242/dev.041673.
[67] Kang HS et al (2009) Transcription factor Glis3, a novel critical player in the regulation of pancreatic beta-cell development and insulin gene expression. Molecular and cellular biology 29, 6366-6379, doi:10.1128/MCB.01259-09.
[68] St-Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A & Gruss P (1997) Pax6 is required for differentiation of glucagon-producing alpha-cells in mouse pancreas. Nature 387, 406-409, doi:10.1038/387406a0.
[69] Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I et al (2010) Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. Diabetes 59:2326–2331. doi:10.2337/db10-0011
[70] Waters KM et al (2010) Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups. PLoS Genet 6, doi:10.1371/journal.pgen.1001078.
[71] Haiman CA et al (2012) Consistent directions of effect for established type 2 diabetes risk variants across populations: the population architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) Consortium. Diabetes 61, 1642-1647, doi:10.2337/db11-1296.
[72] Kooner JS. et al. (2011) Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. Nat Genet 43, 984-989, doi:10.1038/ng.921.
[73] Cho YS et al (2012) Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. Nat Genet 44, 67-72, doi:10.1038/ng.1019.
[74] Yamauchi T et al (2010) A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. Nat Genet 42, 864-868, doi:10.1038/ng.660.
[75] Unoki H et al. (2008) SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. Nat Genet 40, 1098-1102, doi:10.1038/ng.208.
[76] Yasuda K et al (2008) Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 40, 1092-1097, doi:10.1038/ng.207.
[77] SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Estrada K, Aukrust I et al (2014) Association of a low frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. JAMA 311:2305–2314. doi:10.1001/jama.2014.6511.
[78] Saxena R et al (2013) Genome-wide association study identifies a novel locus contributing to type 2 diabetes susceptibility in Sikhs of Punjabi origin from India. Diabetes 62(5):1746–1755. doi:10.2337/db12-1077
[79] Moltke I et al (2014) A common Greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. Nature advance online publication, doi:10.1038/nature13425.
[80] Gloyn AL et al (2005) Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. Hum. Molec. Genet. 14: 925-934, 2005.
[81] Scott RA, Lagou V, Welch RP et al (2012) Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. Nat Genet. 44 : 991-1005.

Plan Stratégique National Multisectoriel de Lutte Contre les Facteurs de Risque des Maladies Non Transmissibles 2015-2019

Un Cadre d'Action Multisectoriel et un référentiel national

Quand va-on le mettre en œuvre ?

M. Brouri (*mansbrouri@yahoo.fr)*
Service de médecine interne, EPH El Biar

INTRODUCTION

On désigne par Maladies Non Transmissibles (MNT) des maladies de longue durée, donc chroniques, résultant de facteurs étiologiques ou facteurs de risque (FR) divers :
- Génétiques : Antécédent familial, hypercholestérolémie familiale
- Physiologiques : Sexe, âge
- Comportementaux : Sédentarité
- Environnementaux : Tabagisme

Ces facteurs de risques sont associés de façons diverses ; certains d'entre eux sont modifiables, donc susceptibles d'être réduits par des mesures de prévention, comme les mesures hygiéno-diététiques ou thérapeutiques à l'exemple de l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie etc …

Les affections sont :

- Les maladies cardio-vasculaires (MCV) comme :
- les cardiopathies ischémiques ou coronaropathies responsables d'infarctus du myocarde ou syndromes coronariens aigus
- l'accident vasculaire cérébral (AVC) et ischémique transitoire (AIT)
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)
- l'hypertension artérielle (HTA) qui est également une maladie et un FR en même temps.

- Le Diabète sucré de type 2, dit de la maturité ou de l'adulte, de plus en plus fréquent chez l'adulte jeune et l'adolescent.
- L'obésité FR, mais également maladie à part entière
- Le cancer, quelqu'en soit la localisation et le type
- Les Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) comme la Bronchite Chronique et la maladie asthmatique
- Les démences diverses, dont la maladie d'Alzheimer.
- D'autres maladies, nombreuses, comme l'Arthrose, certains rhumatismes inflammatoires, etc.. sont également des MNT mais ne sont pas retenues dans ce cadre, car elles n'ont pas les mêmes FR et ne peuvent pas répondre à un programme de prévention commun.

Ces MNT n'épargnent personne ; elles sont responsables de 78 % des décès , en Algérie, soit 190 000 personnes par an et de 71 % de la totalité des décès annuels dans le monde.(1,2)

Elles n'épargnent ni riches, ni pauvres, contrairement à l'idée répandue jusque là.

Plus de 85 % des décès surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, soit plus de 32 millions

de personnes sur un total de 41 millions. Ni vieux, ni jeunes ne sont épargnés ; plus de la moitié des décès surviennent chez les 30-69 ans.
Leur coût socio-économique représente et représentera un fardeau insupportable dans les années à venir pour les pays à revenu faible et intermédiaire comme le nôtre. (2)

ETAT DES LIEUX

Bouversement du mode vie :

L'histoire de notre pays est faite de colonisations successives, de famines et d'épidémies qui nous ont amenés, par des adaptations génétiques, à développer des gênes d'économie d'énergie, très utiles, voire indispensables, pour les périodes de disette, à l'image de l'ours polaire pour résister durant l'hibernation.
Avant les années 70, les Algériens mouraient de maladies infectieuses aggravées par les déficits nutritionnels, limitant gravement l'espérance de vie qui ne dépassait pas 50 ans.
Le travail manuel des femmes et des hommes, et l'absence de transports mécaniques obligeaient à des efforts physiques réguliers. Le surpoids et l'obésité étaient exceptionnels et ne s'observaient que chez quelques riches propriétaires terriens ou commerçants.
Après les années 70, l'amélioration des conditions de vies est significative :
- Ouverture des souks-el-fellah, programmes anti-pénurie, importations massives de bananes, de denrées alimentaires hypercaloriques, augmentation de la teneur en sucre des limonades par voie règlementaire pour augmenter la ration calorique de l'Algérien, faillite des réformes agraires : responsable de la très faible consommation de fruits et légumes.
- Développement des moyens de transport public et privé, avec souvent 3 à 4 voitures par familles.
- Distractions diverses, favorisant une sédentarité générale : télévisions, jeux électroniques, internet,
- Manque d'espaces dédiés à l'activité physique quelle qu'elle soit, aggravé par les cités dortoirs.
- Politique du plein emploi anti-économique, responsable d'une inactivité au travail, d'une oisiveté défiant toutes les règles(1).
Toutes les conditions sont réunies pour favoriser l'installation des facteurs de risque comme l'obésité, l'HTA, l'hyperglycémie chronique, les dyslipidémies associées à une consommation tabagique et éthylique sans limite et l'explosion brutale des MNT, qui vont devenir rapidement la première cause de morbi-mortalité et d'incapacité, avec plus de 14 % de la population atteinte, soit un total de plus de 6 millions de personnes vers la fin des années 90, au moment où l'OMS tire la sonnette d'alarme(1).
Les différentes enquêtes épidémiologiques, menées alors, nous montrèrent l'ampleur du problème de la transition épidémiologique amorcée depuis déjà quelques années.

Poids des Facteurs de Risques (Tableau I) :

Ce qui permet de bien regrouper ces MNT, ce sont surtout leurs FR qui sont communs et nous offrent la possibilité et l'opportunité de pouvoir agir sur ceux qui sont modifiables, d'en réduire l'impact et, par voie de conséquence, l'incidence des maladies induites et de leurs complications.

Tableau I : Etude Ace Algèrie* (2014) Fr selon le mode de vie urbain ou rurale dans une population consultante en cabinet de médecine générale

FR	URBAIN	RURAL
-Obésité abdominal	69,6%	70,7%
- BMI ≥ 30kg/m²	32,4%	30,8%
- HTA	36,2%	47,1%
- Diabète	22,05%	31,4%
- Tabagisme	7,7%	15,4%
Dyslipidémie	55,9%	73,7%

En effet, cette « catastrophe à progression lente pour la santé publique » comme l'a surnommée l'OMS(3), peut être réduite par une action énergique conjointe contre l'ensemble des FR communs et modifiables qui sont :
Le tabagisme auquel on impute plus de 7,2 millions de décès par an, chiffre qui devrait augmenter significativement dans les prochaines années selon l'OMS.
En France, on estime le nombre de fumeurs à 15 millions, avec près de d'une personne sur deux entre 18 et 34 ans. La prévalence du tabagisme en Algérie est estimée à 16 - 21 % ; elle est importante surtout chez les plus jeunes et diminue significativement après la quarantaine.
La sédentarité (4) serait responsable de plus de 2 millions de décès par an. Sa prévalence est estimée à 32 % en Algérie, touchant plus les femmes (40 - 50 %) que les hommes (20 - 30 %). Elle augmente avec l'âge, de 39,6 % entre 25 - 44 ans à 57 % après 45 ans (4,5).
Le surpoids et l'obésité (Fig 1): plus d'un Algérien sur trois est en surpoids (1,4,5).
La prévalence de l'obésité en Algérie serait de 20 à 27 % sur la base d'un BMI > 30 %. L'obésité abdominale est estimée à 33 - 36 %, si l'on recoure à la classification ATP III et à 58 % selon la classification de la Fédération Internationale du Diabète (IDF) (1,5). On lui impute un total de décès supérieur à 7 millions par an dans le monde.
Le surpoids et l'obésité multiplient par 20 le risque de développer un diabète et accentuent négativement la baisse de la productivité.

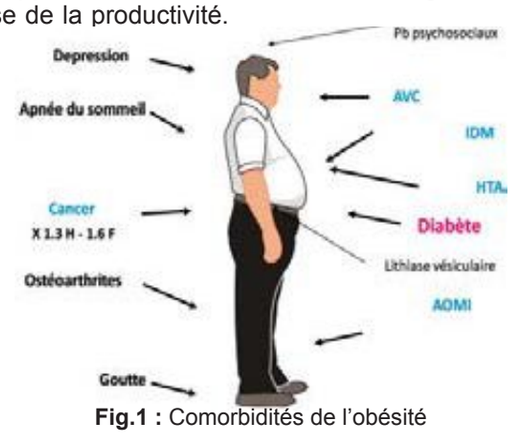


Fig.1 : Comorbidités de l'obésité

L'hypertension Artérielle : L'HTA serait responsable de plus de 7 millions de décès par an dans le monde.
Le nombre d'hypertendus dans le monde est estimé à 972 millions. Ce chiffre devrait croître de plus de 60 % et devrait atteindre 1,5 milliard en 2025, selon l'OMS. Sur les 972 millions, 639 millions vivent dans les pays en développement (2). Sa prévalence en Algérie se situerait autour de 26 à 36 % de la population actuelle, soit près de 7 millions de personnes (1,2,5).
Les problèmes que pose l'HTA sont nombreux, comme on peut le voir à travers ces chiffres de J. BLACHER (7) : sur 14,4 millions d'hypertendus en France, 6,8 millions ne sont pas traités, 2,3 millions sont traités mais non contrôlés. En Algérie , seuls 23 % des hypertendus traités seraient contrôlés, selon l'étude PACT menée en Algérie en 2007.
La consommation excessive de sel/sodium serait responsable de plus de 4 millions de décès par an.
La consommation moyenne de sel de l'Algérien se situe autour de 11 g par jour, alors qu'elle ne devrait pas dépasser 6 g/j.
La consommation de sucre : La ration alimentaire calorique de l'Algérien est estimée à 3325 cal/j, pour une norme de 2400 cal/j . L'Algérien est le 5ème plus grand consommateur de sucre au monde.
Le sucre représente 76 % de la ration calorique alimentaire de l'Algérien, alors qu'elle ne devrait pas dépasser 10% des apports énergétiques totaux .
Beaucoup d'économies pourraient être faites par une action énergique sur notre consommation de sucre,car nous consommons une moyenne annuelle de plus de 4 milliards de litres de boissons dont la plupart contiennent 160 gr de sucre, soit 12 morceaux de sucre par litre ; à ces boissons sucrées il faut, bien sur, ajouter tous les autres produits sucrés (patisseries, gateaux…).
Consommation d'alcool : L'Algérien, avouant difficilement sa consommation réelle d'alcool, il est difficile de la chiffrer… Cette consommation ne peut être appréciée qu'à travers les quantités importées et produites localement. Cette consommation serait en moyenne de 1 litre d'alcool pur par habitant ; ce que l'on peut dire c'est que ceux qui boivent en général, boivent beaucoup et que les quantités produites et importées sont importantes avec une moyenne, chez les buveurs, de 11 litres selon l'0MS. Elle est de 3,9 litres chez le buveur Saoudien, de 9 litres chez l'iraquien et de 15 l chez le jordanien.

Mortalité des MNT dans le monde et en Algérie

Les maladies cardio-vasculaires (IDM, AVC, AOMI) sont responsables de plus de 18 millions de décès dans le monde. Elles représentent la première cause de mortalité avec 46,2 % de décès dans le Monde(8), et de 36 % des décès en Algérie (1).
Les décès imputables aux cancers sont de 9 millions. Ils sont estimés à 3000 cas par an en Algérie, soit 14 % du taux de mortalité ; elle est considérée comme la seconde cause de mortalité en Algérie (1).
Les maladies respiratoires chroniques tueraient plus de 4 millions de personnes par an dans le Monde, soit 5,8 % .Elle représente la troisième cause de mortalité dans le monde.
Enfin, le diabète serait responsable de 2 millions de décès par an dans le Monde. Le taux de mortalité en Algérie est estimée à 7 % de l'ensemble des décés, en troisième position après le cancer.
Les autres MNT seraient responsables de 19 % de décès. Au total le nombre de décès par MNT serait de 190 000 par an en Algérie ; la majorité de ces décès surviennent chez des adultes jeunes, 144 000 décès prématurés par an. (Hommes = 72 500, Femmes = 71 400)
On estime que ces décès surviennent en moyenne 10 ans avant l'âge moyen des décès des pays développés ; ce qui va alourdir encore plus le fardeau, car aux coûts directs de prise en charge et aux coûts indirects classiques, il faudra rajouter l'apport au développement dont nous priveront les pertes d'hommes et de femmes en âge de travailler.

Poids des MNT

Maladies cardio-vasculaires : En France, on estime l'incidence de l'Infarctus du Myocarde à 330 cas par jour, soit autour de 180.000 cas par an, au total.
Si l'on considère que nous avons approximativement le même nombre d'accidents coronariens par habitant que la France, nous pouvons estimer le nombre d'IDM autour de 220 cas/jour, soit 80.000 cas par an pour 42 millions d'habitants ; une estimation faite au Service de Cardiologie du CHU Parnet situe le nombre de syndromes coronariens aigus à 1000 cas par an, pour une population de un million d'habitants, ce qui donnerait par extrapolation un total de 40.000 cas par an, pour une population Algérienne de 42 millions d'habitants. Ainsi le nombre de syndromes coronariens aigus serait de 40 à 80000 cas par an. Le nombre d'AVC en France est estimé à 150.000 cas. On ne devrait pas être très loin des 100.000 cas de prévalence en Algérie. En 2011, on a enregistré le décès par MCV de 17 millions de personnes dans le monde (8).
Le Diabète : Selon l'IDF, le nombre de diabétiques dans le monde est passé de 108 millions en 1980 à 425 millions (Atlas de l'IDF 2017). L'OMS prévoit 622 millions de diabètiques d'ici 2040. On estime qu'une personne meurt du diabète toutes les 6 secondes dans le monde.
La prévalence mondiale est passée , chez les plus de 18 ans, de 4,7 % en 1980 à 8,5 % en 2004 , selon l'OMS (9)
En Algèrie, nous disposons d'un certain nombre de données fournies par quelques enquêtes portant sur trois périodes successives :
- 1987 : l'enquête menée par Malek à Sétif (12) retrouve une prévalence de 8,2 % ;
- 2004 : L'enquête Step-OMS (5) portant sur 4136 sujets de 25 à 64 ans retouve une prévalence de 9,8 % ; L'étude TAHINA (1) portant sur 4818 sujets de 35 à 7O ans , donne une prévalence de 12,7 %. 3/.
- 2017 : Réédition de l'enquête Step-OMS menée cette fois à travers toutes les willayas du pays, qui retrouverait une prévalence de 14 %. Ainsi ,nous sommes passés de 8 à 14 % en moins de 20 ans.
La situation a réellement de quoi nous préoccuper (Tableau II).

Tableau II : Poids actuel et à venir du diabète en Algérie

	2017	2030
Complications (prévalence)	**3 M**	**>5 M**
Rétinopathie 30-45%	900.000	1500.000
Néphropathie 20-40%	600.000	1000.000
Neuropathie 25-45%	700.000	1200000
C. Ischémiques 12-20%	>450.000	>800000
AOMI 10-20%	>400.000	>800.000
AVC 4-6%	>100.000	>150.000

Les Cancers :
L'incidence du Cancer, tous types confondus, ne cesse de croître. On estime qu'elle va passer de 46.000 en 2018 à plus de 60.000 cas en 2025 en Algérie, c'est-à-dire près de 20.000 cas en plus, en à peine 7 ans !
Combien cela va-t-il nous coûter en vies humaines perdues, en dépenses de santé, en handicaps, en qualité de vie détériorée et en années de travail perdues ? Surtout que ce sont, le plus souvent des adultes jeunes qui sont touchés. Aujourd'hui, le nombre de décès par an, de cancer serait de 3.000 cas recensés. Le cancer affecte plus de 480 000 personnes en Algérie auxquelles il faut rajouter autour de 50 000 nouveaux cas par an. En France, pour 3 millions de personnes atteintes de Cancer, on enregistre autour de 149.000 décès par an. L'O.M.S estime qu'on aura à déplorer plus de 22 millions de nouveaux cas par an en 2030 contre 14 millions en 2012. Les décès devraient aussi augmenter et passer de 8,2 millions en 2012 à plus de 13 millions en 2030 (8).
Les pays à bas et moyens revenus, aux systèmes de santé peu performants, seront, encore là, les plus affectés car trop mal équipés et pas du tout préparés pour faire face à une telle catastrophe. Contrairement aux pays développés qui, eux, sauront faire face par :
- Des programmes de prévention structurés et efficients comme en Finlande et les pays nordiques qui ont réussi, en quelques décennies à réduire l'incidence de l'ensemble des M.N.T
- Par l'introduction de thérapeutiques innovantes, coûteuses mais accessibles à un grand nombre de malades, permettant une amélioration significative de la survie et de la qualité de vie des patients.
- Les Broncho-pneumopathies chroniques obstructives : L'O.M.S estime à plus de 65 millions le nombre de personnes souffrant de BPCO dans le monde. Ce chiffre devrait augmenter de 30 % au cours de la prochaine décennie avec le vieillissement de la population. En France, ils seraient 3,5 millions à en souffrir avec 16.000 décès par an en moyenne. 80 % des cas seraient attribuables au tabac. La prévalence des B.P.C.O en Algérie (1) est estimée à près de 4 %, soit près de 180.000 patients, selon certaines études, avec près de 175 hospitalisations par heure.

Impact Socio-Economique

La croissance rapide de la prévalence et de l'incidence des MNT entrainera des dépenses insupportables pour les pays en développement et ceux à bas revenu.
Cela mettra en échec toutes les politiques de développement et de lutte contre la pauvreté du fait d'une baisse de plus en plus insurmontables des dépenses de santé. Les personnes et les pays socialement vulnérables seront dans l'impossibilité d'accéder aux soins de qualité. Les nouvelles thérapeutiques, beaucoup plus efficaces, seront trop coûteuses, c'est déjà le cas en Algérie : de nombreuses molécules, aux bénéfices démontrés, par de nombreuses études, ne sont pas remboursées ou même pas enregistrées, donc inaccessibles.
Par ailleurs, les populations de ces pays sont atteintes plus précocement et mourront plus vite que celles des Pays à niveau de vie élevé. Les coûts exorbitants des traitements, onéreux et longs, étoufferont nos économies et acculeront des millions de malades et de familles dans la misère.
Ainsi, à titre d'exemple, on a estimé que le revenu National de la Chine a été amputé de 558 milliards de dollars au cours de la première décennie de ce siècle, suite aux décès prématurés par MCV et Diabète (11).
Coûts des FR et des MNT : Coût de la sédentarité : L'O.M.S estime que la sédentarité, par l'ensemble de ses comorbidités, coûte au monde 67,5 milliards de dollars US en dépenses de santé et en pertes économiques.
Le coût de la sédentarité, en France, est supérieur à 1 million d'Euros/an ; Il est deux fois plus important en Espagne. Le secteur de l'assurance privée estime les dépenses, en rapport avec l'inactivité physique et les affections associées, à 12,9 milliards de $. Ainsi, à la lumière de l'ensemble de ces données, l'activité physique doit être considérée par les décideurs politiques comme l'un des meilleurs investissements pouvant permettre d'importantes économies(12)
Coût de l'Obésité : Les coûts indirects, comme ceux en rapport avec l'inaptitude au travail sont difficiles évaluer. Aux Etats-Unis, dans les années 2000, on a estimé à 117 milliards de $ les dépenses liées à l'obésité, soit 10 % des dépenses de santé. Plus récemment, on estime le coût de l'obésité et des maladies associées à 238 milliards de $ (9,12) En Allemagne le coût de son traitement représenterait 8 % des dépenses de santé. Pour le Canada, le coût direct attribuable à l'obésité a été de 1,8 milliards de $ en 1997. Enfin en 1992 les autorités de santé Françaises estimaient le coût de l'obésité autour de 1,8 millions d'Euros. L'O.M.S estime que l'arrêt du tabagisme, associé à l'élimination de l'obésité, permettraient une réduction de 70 % des maladies cardio-vasculaires, responsables de 1 million de décès aux U.S.A (2) En incluant le bénéfice sur la réduction du cancer, les économies seraient encore plus importantes.
Coût du Diabète : Le coût global du diabète dans le monde est estimé à 1.310 milliards de $, soit 1,8 % du PIB mondial. Plus du tiers de ce coût (34,7%) correspond à des coûts indirects. Tout semble indiquer que le coût économique global est énorme pour les pays en développement. S'il ne l'est pas sur le plan économique, il l'est d'autant plus en terme de mortalité et de comorbidités sévères. Le coût par personne traitée le démontre ; En effet, on ne peut pas avoir le même résultat avec

- 11.638 $/personne et par an aux USA
- 8.941 €/personne et par an au Luxembourg
- 5.910 €/personne et par an en France
- 370 €/personne et par an en Algérie
- 47 $/personne et par an en République Centrafricaine

D'après les projections les dépenses de soins pour le Diabète atteindront 950 Milliards de $, soit une augmentation de 7 % d'ici 2045 (9). Ainsi ces dépenses atteindront 348 Milliards de $ aux U.S.A, alors qu'elles n'étaient que de 98 Milliards de $ en 1997. Elles seront de 110 Milliards de $ US en Chine et de 4 Milliards de $ en Allemagne. En France le remboursement de l'assurance maladie s'élevait à 2 Milliards d'Euros en 1998 ; il passe à 12,5 Milliards en 2007, soit une augmentation de plus de 1 Milliard d'Euros par an. En Algérie nous ne disposons que des coûts de traitement que nous fournit la Caisse Nationale d'Assurance Sociale (CNAS). Ainsi, pour 1 500.000 diabétiques traités, le coût total du traitement par insuline seule ou associé aux ADO est de 30 Milliards de Dinars. Le coût total des ADO est de 8 Milliards de Dinars. Enfin, le coût des bandelettes, pour 8.515.863 boîtes consommées en un an, est de 13.513 990 995 Dinars, soit un total estimé à près de 52 Milliards de Dinars. Ce coût n'inclut pas les examens complémentaires réguliers, les traitements des FR associés, les coûts de consultations, d'hospitalisations, des complications aigues et chroniques et l'ensemble des coûts indirects.

Coût des BPCO : Chaque année la maladie coûte :

- 38,6 Milliards d'Euros à l'Europe
- 49,9 Milliards $ aux Etats-Unis
-929 Millions $ AU à l'Australie

Coût des Cancers : Le coût mondial du cancer est estimé à 1160 Milliards $ en 2010 selon l'OMS. En France, le coût total des traitements est estimé à 16,6 Milliards d'Euros, soit 10 % des dépenses d'assurance maladie. On s'attend à une augmentation de 1 à 1,2 Milliards € du coût des traitements chaque année. Une journée d'hospitalisation en cancérologie coûte de 1.600 à 2.170 Euros en 2011 - 2012. Le coût d'une chimiothérapie classique est estimée à 5.200€ et peut atteindre 31.200 €. En Algérie on estime à 300.000 Dinars le coût d'une chimiothérapie classique complète et à 5 millions de Dinars, celui d'une immunothérapie, alors qu'aux U.S.A certaines thérapies cellulaires atteignent 400.000 € par malade. Face à ces coûts faramineux, certains, comme l'Institut Français du Cancer, estiment que 40 % des cancers sont évitables, seulement en mangeant mieux et en luttant de façon drastique contre le tabagisme, la consommation d'alcool et par la promotion de l'activité physique.

COMMENT REDUIRE LA CHARGE DE MORBI-MORTALITE DE CES MNT ?

Traitement Médical

Nous savons, depuis quelques décennies que les grands progrès accomplis en mèdecine, ont permis de grandes avancées thérapeutiques et une réduction importante de la mortalité des maladies cardio-neuro-vasculaires et des cancers. On estime qu'on a pu éviter, entre 1970 et 2000, 14 millions de décès par MCV aux Etats-Unis, et 3 millions au Royaume-Uni. D'autres études ont montré que, grâce à toutes ces innovations (thrombolyse, stents, angioplastie, thrombectomie, thérapies ciblées, imunothérapie etc …) le taux de mortalité par maladies cardio-neuro-vasculaires et cancers a chuté de plus de 70 % dans les pays occidentaux . Mais cette démarche du « tout curatif » a ses limites :

- Elle n'a aucun impact sur l'incidence de ces maladies qui ne cesse d'augmenter
- Elle exige des moyens techniques de plus en plus coûteux, très lourds à supporter pour des pays comme le nôtre.
- Elle exige également un personnel qualifié à former en grand nombre et à répartir à travers le pays. Au total, même si nous souhaitons adopter cette démarche, cela coûtera très cher, et surtout de plus en plus cher. Cela prendra aussi beaucoup de temps pour ériger des structures modernes efficientes, répondant aux normes universelles actuelles et, également en nombre suffisant, afin de faire bénéficier les malades de toutes les régions du Pays. L'effort à faire est carrément colossal ;les pouvoirs publics se doivent d'en faire leur priorité ;mais les résultats ne sont pas pour demain.

La prevention a egalement toute sa place par la lutte integree contre les facteurs de risque

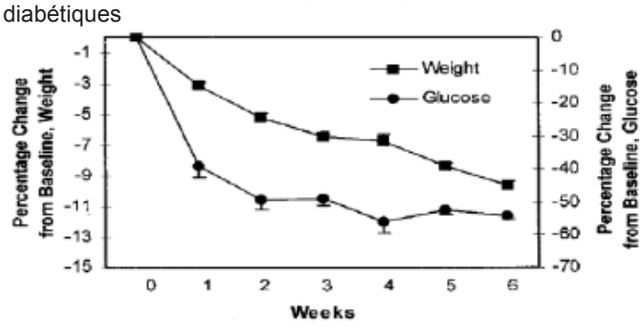
Nous savons, à partir de nombreuses études, que l'intervention médicamenteuse sur les FR des MNT peut permettre d'éviter près de 80 % de l'ensemble des cas de maladies cardio-neuro-vasculaires et de Diabète (13). Mais nous savons aussi que les stratégies de prévention ne doivent pas reposer uniquement sur les traitements pharmacologiques, surtout que nous disposons de programmes beaucoup moins coûteux et efficients qui peuvent prévenir l'installation et la progression des FR des MNT (BPCO – MCNV, Diabète et Cancer) par l'arrêt du tabac, la prévention de l'obésité, de la sédentarité et une alimentation saine qui ont démontré leur efficacité sur la réduction du nombre de nouveaux cas au sein de la population générale. Ce programme de prévention, associé à une bonne prise en charge des FR, retardera l'installation des MNT et de leurs complications. En effet, de nombreuses études épidémiologiques nous ont appris que le risque de développer un Diabète augmente avec le niveau de poids. Une augmentation de 1 kg du poids corporel est associée à elle seule à une augmentation de 9 % de la prévalence du Diabète. (Diabètes care 2003) Selon le Jama 2001, entre 99 et 2000, l'augmentation de 0,5 kg du poids moyen des Américains s'est accompagnée d'une prévalence du Diabète de plus de 6 %. Nous savons, également, grâce à l'étude Procam (14) et de nombreuses autres à sa suite, que l'incidence des évènements c–v majeurs augmente avec le taux du LDL cholestérol. A l'inverse, nous avons aussi de nombreuses études qui nous ont démontré qu'une réduction des FR était très bénéfique sur la progression de la maladie Une

intervention sur le mode de vie prévient la survenue du Diabète (Tableau III : Prévention du Diabète)
Une perte de poids améliore de façon très significative la glycémie et l'HTA chez le diabétique obèse (Tableau IV).

Tab. III : Prévention du DT2 par intervention sur le mode de vie

Study	N° of participants	Study Participants	Mean age	Duration, yrs	Adherence %	Incidence in the control group %/yr	RRR```
DPS (Finland)	522	IGT; BMI ≥ 25	55	3,2	92	6	**58%**
DPP (USA)	3234	IGT; BMI ≥24 FPG ≥5,3 mmol/L IGT	51	3	92,5	10	**58%**
Pan et al. (China)	577	IGT	45	6	92	15.7	**38%**
Kosaka et al. (Japan)	458	IGT (Men); BMI ≥24	55	4	91,5	9,3	**67%**
Indian DPP	531	IGT	46	3	92,3	18,3	**29%**

Tab. IV : Perte de poids et Glycémie à jeun chez les obèses diabétiques



De même, une réduction de la consommation de sel permettrait des bénéfices que l'on ne pouvait espérer d'aucun traitement pharmacologique. L'exemple nous est donné par une étude Américaine (15) qui a évalué ce que l'on pourrait obtenir d'une réduction de 3 g par jour de l'apport en sel dans une population Américaine.

Les Auteurs ont estimé que l'on pouvait espérer :
- une réduction de l'incidence des coronaropathies de 60 à 120 000 cas par an
- une réduction des IDM de 54 à 90 000 cas par an
- une réduction des AVC de 32 à 66 000 cas par an Au total on espère éviter entre 44 à 92 000 décés par an et faire une économie annuelle des dépenses de santé de 10 à 24 Milliards $ Enfin, si on a encore des doutes, un programme mis en œuvre des 24 pays Européens depuis 1982 finit par nous en convaincre. Il s'agit du programme Countrywilde Non Communicable Diseases Integrated (CINDI ,) véritable modèle d'une démarche combinée, consistant en une intervention sur les FR modifiables : Tabac, Alcool, Sédentarité, Obésité, HTA, Hyperlycémie, Dysplipidémie et une prise en charge optimale des MNT et de leurs complications. Les résultats ont été remarquables en Finlande avec un abaissement de 80 % de la mortalité par maladie coronaire en 25 ans.

PLAN NATIONAL STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LES FACTEURS DE RISQUE DES MNT

Dispositif réglementaire

Le grand défi pour nous était de savoir comment passer d'un système de surveillance épidémiologique établi pour les maladies transmissibles à un système permettant une gestion plus efficace des FR et des MNT.
Quelles étaient les meilleures mesures à mettre en œuvre pour réduire les FR des MNT ?
Consciente des enjeux, l'Algérie s'est inscrite dans le programme de lutte intégrée, proposé par l'OMS (11,13). Il n'est plus question du « tout prévention » ni du « tout curatif » exclusif. Il s'agit d'un programme intégrateur, multidisciplinaire au plan médical et multisectoriel, impliquant tous les Ministères et Secteurs qui consiste en une approche OMS « stepwise » qui met l'accent sur :
- Les FR contrôlables « step by step » par étapes, en intégrant les mesures hygiéno-diététiques bien structurées, aux traitements pharmacologiques des FR modifiables médicalement,
- La prise en charge des MNT et de leurs complications de façon optimale
Dès 2003 a commencé l'exécution des programmes par l'organisation régulière, deux à trois fois par an, de séances de Formation des Médecins Généralistes, regroupés en séminaires.
Différents Comités Médicaux Nationaux ont été installés à partir de 2007 :
- Comité Médical National BPCO
- Comité Médical National Oncologie
- Comité Médical Maladies MCNV
- Comité Médical National anti-tabac
- Comité Médical National Diabète
- Comité Médical National promotion d'une alimentation saine
- Comité Médical National promotion de l'activité physique

Par la suite a été installé le Comité National de Prévention

et de lutte intégrée contre les MNT, véritable organe de coordination composé de l'ensemble des représentants des différents Comités cités ci-dessus. Toujours dans la même année 2007 est installé un Comité National des soins de base, chargé de l'exécution des différents programmes d'action, au niveau périphérique des structures de soins primaires. Comme nous pouvons le voir, le dispositif règlementaire est excellent ; il était en mesure de prendre en charge tous les aspects de la lutte contre les FR, leur dépistage, leur prise en charge et la prévention primaire de masse, une fois le plan stratégique National Multisectoriel de lutte intégrée contre les FR des MNT, finalisé. Il inclue également la prise en charge optimale des MNT (Diabète, maladies CV, cancer, BPCO) avec la participation pleine et entière des différents comités de spécialité, chargés de réactualiser les recommandations, à mettre en place pour une bonne prise en urgence de l'ensemble de ces maladies chroniques et de leurs complications.

Axes d'interventions definis

- Lutter contre le Tabagisme
- Promouvoir une alimentation saine par la réduction du sucre et du sel et du gras
- Promouvoir l'activité physique, la pratique du sport et la mobilité active
- Mise en place d'un cadre de coordination et de suivi : le Comité National Multisectoriel et Lutte Intégrée contre les FR es MNT.
- Charger les Comités d'élaborer un programme de formation standardisé, destiné à l'ensemble des praticiens du territoire National, public et privé, obligatoire, pour la mise en œuvre du Programme National de lutte contre les FR et la PEC des MNT et de leurs complications, chacun à son niveau d'exercice.
- Un programme spécifique devait s'adresser : Aux Médecins des UDS (Médecins de l'hygiene scolaire) afin de sensibiliser les écoliers, collégiens et les lycéens à la pratique de l'activité physique, la lutte anti-tabac, contre la toxicomanie, la consommation d'alcool, et la promotion d'une alimentation saine. A certaines grandes Ecoles (ENA, Agronomie, Urbanisme etc…) qui forment les cadres de demain, en vue de les sensibiliser à l'importance du concept « Ville-Santé ».
- En Février 2015, est signé le Décret Executif n° 15-72 du 11.02.15 portant création, missions, organisation et fonctionnement du Comité National Multisectoriel de Prévention et de Lutte contre les MNT, placé auprès du Ministre Chargé de la Santé.
- Le 28 Octobre 2015 est signé l'Arrêté portant désignation des membres de ce Comité
- Le 22 Février 2016, il a été procédé à l'installation des membres du Comité
- Novembre 2016, sont mises en place trois commissions opérationnelles :
- Commission anti-tabac
- Commission activité physique
- Commission Promotion d'une alimentation saine
- 15 mars 2017, réunion pour l'élaboration de la Feuille de Route, avec définition des priorités. A notre grande satisfaction, le Ministère du Commerce a commencé à concrétiser certaines des recommandations émises, comme la réduction de la teneur en sucre, du café torréfié et des limonades, la suite devait venir, mais hélas, plus aucune réunion n'a eu lieu. Nous apprenons que les Comités Nationaux, cheville ouvrière de tout ce dispositif, avaient été dissous depuis déjà quelques années, sans que l'on nous explique pourquoi ! Certains, semble-t-il, ont pensé qu'on pouvait les remplacer par une liste d'Experts, sans Feuille de Route !!! Plus aucune réunion n'a eu lieu depuis…

CONCLUSION

Les études mettent en évidence une surmortalité liée aux FR communs à toutes ces MNT. Plus de 40 millions dans le monde, chaque annèe. Le cout de leur prise en charge est insupportable pour les pays à bas et moyens revenus. Leur prévention est possible et efficace par la lutte contre les principaux FR, en ciblant prioritairement ceux à très fort impact sur la mortalité, selon les moyens disponibles par des interventions les plus rentables et les plus faciles à réaliser. On peut sauver le maximum de vies en dépensant trés peu. L'OMS estime qu'avec un investissement supplémentaire de 1 à 3 $ US par personne et par an, on peut sauver plus de 63000 vies par an. Notre gouvernement s'est engagé à réduire d'un tiers, d'ici 2030 , le taux de mortalité prématurée due à ces MNT , par leur prévention et leur prise en charge. Faisons en sorte que ces objectifs soient atteints avec la participation de tous, et que ce programme de lutte intégrée contre les FR serve de base au plan cancer et à tous les plans nationaux stratégiques de lutte contre le diabète, les maladies cardio-neuro-vasculaires et les BPCO.■

BIBLIOGRAPHIE

1- Enquete_Tahina.pdf.www.santé.dz.2002 et 2007
2- Rapport de l'OMS 2017 sur les MNT
3- Rapport de l'OMS 2014 sur les MNT
4- Yahia-Berrouiguet A et coll : Médecine des Maladies métaboliques ; Vol 3-N°3.2008
5- Enquete STEPS-Algeria_data.pdf www.who.int
6- Brouri M et coll.Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 67-2018
7- Blacher J La Presse Médicale 48.2OO8
8- Rapport de l'OMS sur les MNT 2O12
9- Mathers CD, Loncar D ; Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Plos Med 2006 .
10- Malek R et coll ; Medecine des Maladies Métaboliques;Vol 26-N°3.2008 .
11- Rapport de l'OMS sur les MNT 2005 .
12- Bommer C et al. The global economic burden in adults aged 20-èç years ; Lancet Diabetes Endocrinologic, 5, 2017 .
13- Projet de plan d'action 2013 – 2020 contre les MNT. http // apps.who.int
14- Assmann G et al ; PROCAM ; Am Heart J , 1988
15- Dibbin-Domingo K et al ; Projected Effect of Dietary Salt Reduction on future cardio-vascular diseases- New England J Med .362. 2010

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 administré 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 effet 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'e et 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 oedèmeedQuincke, 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.

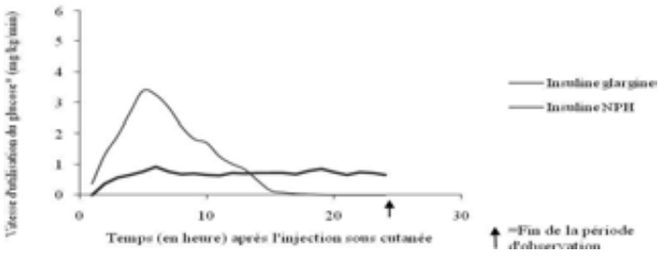
La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (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

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		Lipohypertrophie	Lipoatrophie		
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection		Oedème	

synthèse des protéines.

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'HbA1c 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'HbA1c 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. Liste 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.

Boite 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.

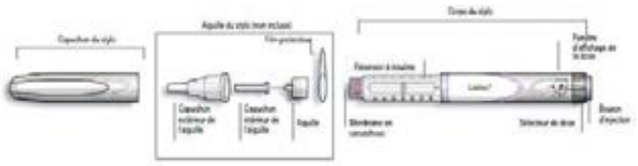


Schéma du stylo

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'insulineapparaisse 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

Boite 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.

Le cœur du diabétique type 2

Y. Bouhouita
Service de cardiologie A1, CHU Mustapha, Alger

LES FAITS

Nous assistons actuellement à une véritable pandémie du diabète dans le monde. Les chiffres sont éloquents : 350 millions de diabétiques dans le monde à l'horizon 2030. Cette augmentation très importante du nombre de diabétiques touche toutes les régions du monde, aussi bien développées qu'émergentes(1).

Le deuxième point fondamental est représenté par la surmortalité qui affecte les patients diabétiques. Si les complications métaboliques sont de moins en moins responsables des décès du diabétique c'est indiscutablement grâce aux progrès réalisés ces dernières décennies dans le contrôle, le traitement du désordre glycémique. L'éducation du patient a été déterminante dans la prévention de ces complications autrefois redoutables. Malheureusement d'autres complications sont apparues et ce d'autant plus que l'espérance de vie des diabétiques s'est améliorée. Ces complications sont surtout représentées par les désordres cardiovasculaires au premier plan desquels figure la macroangiopathie coronaire qui est responsable de la majorité des décès du sujet diabétique. L'infarctus du myocarde est la principale cause de mortalité chez le diabétique .Malgré l'amélioration des moyens permettant de réduire la survenue d'infarctus du myocarde, l'augmentation du risque de mortalité persiste. Le risque de décès toutes causes confondues parmi les diabétiques de type2 est plus de cinq fois supérieur à celui de la population générale(2) et le risque de décès de causes cardiovasculaire est plus de quatre fois supérieur (3-4).

Les études de population n'ont en général et jusqu'à ces dernières années, pas évalué l'augmentation du risque de décès toutes causes confondues et de la mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques selon les différents degrés du diabète et du contrôle des facteurs de risque .Ce qui est sur c'est qu'un mauvais contrôle glycémique entraine une augmentation de la mortalité .Mais même chez les patients ayant une HbA1c inférieure ou égale à 6,9% le risque de mortalité est deux fois plus important que dans la population générale .Par ailleurs si l'amélioration du contrôle glycémique a démontré son bénéfice sur les complications dues à la micro angiopathie (5-6) le bénéfice sur les complications macro vasculaires est moins évident (7).

D'une manière générale on considère que les diabétiques ayant au-moins un facteur de risque additionnel ou à fortiori une atteinte d'un organe cible sont à très haut risque cardiovasculaire ; tous les autres diabétiques sont à haut risque.

Pour autant cette donnée généralement admise est-elle toujours valide ? les diabétiques sont-ils tous au même niveau de risque ? faut-il évaluer le risque cardiovasculaire chez TOUS les diabétiques et surtout COMMENT ? La réponse à toutes ces questions n'est pas simple en raison de la disparité des patients , des outils diagnostiques à notre disparition et des implications financières en raison justement du très grand nombre de sujets concernés .Surtout les méta analyses traitant des risques apportent peu d'évidence en faveur d'un bénéfice additionnel à une telle approche .Seule l'estimation de l'excrétion urinaire d'albuminurie est une indication de classe I B dans la stratification du risque .L'apport des autres paramètres en dehors des facteurs de risque conventionnels (HTA ,TABAC ,DYSLIPIDEMIE) tels que la vitesse de l'onde de pouls, l'épaisseur intima-média, la présence éventuelle de plaques carotidiennes, l'existence d'une dysautonomie cardiaque) restent en débat .

Cependant des données récentes ont affiné notre compréhension et notre stratégie d'évaluation .Parmi ces données l'apport du registre suédois sur le diabète nous

parait très importante en raison du nombre de patients inclus, de la méthodologie utilisée et de la longueur du folow-up(7).

EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES DIABETIQUES TYPE2 : LES DONNÉES ACTUELLES

L'étude suédoise évalue l'augmentation du risque de mortalité chez les patients diabétiques en les comparant à des témoins en fonction du contrôle glycémique et des complications rénales chez les patients inclus dans le Sweddish National Register.Il faut savoir que dans ce registre 90% des diabétiques de type 2 sont inclus .L'évaluation a porté sur la durée allant du premier janvier 1998 au 31 décembre 2011soit un follow-up de treize ans .Pour chaque diabétique correspond cinq témoins soit 435369 diabétiques et 2.117483 témoins .

L'étude a comparé les deux groupes en fonction des différents niveaux de contrôle glycémique (Hb glyquée) et en fonction des deux variables rénales : normo, micro ou macro albuminurie et débit de filtration glomérulaire.

RESULTATS :

La mortalité globale et cardiovasculaire était plus importante chez les diabétiques que chez les témoins .Concernant la mortalité globale la mortalité par cancer est plus importante chez les diabétiques alors que pour les autres causes de mortalité elles sont plus importantes chez les témoins .Il y a une interaction entre le diabète et l'âge pour l analyse de la mortalité globale et cardiovasculaire mais pas d'interaction pour le sexe .Enfin comme interaction de temps la mortalité globale chez les diabétiques comparée aux témoins était significativement diminué durant les sept dernières années de suivi avec les mêmes résultats pour la mortalité cardiovasculaire .

Concernant le risque de mortalité en rapport avec le contrôle glycémique et avec les complications rénales il apparait que pour une hémoglobine glyquée inferieure ou égale à 6,9 %la mortalité des diabétiques est double de celle des non –diabétiques dans les tranches inférieurs ou égale à 55 ans alors qu'au-delà de 75 ans ce sur risque disparait et la mortalité des témoins est plus importante que celle des diabétiques.

En fonction de l'atteinte rénale on constate qu'en cas d'absence de celle-ci, la mortalité des diabétiques de moins de 55 ans est deux fois supérieure à celle des témoins.

En cas d'atteinte rénale la mortalité des diabétiques est toujours supérieure à celle des témoins quelque soit l'âge et ce d'autant plus que l'atteinte rénale est sévère (HR de 1,04 à 14,63 !).

Il existe une relation inverse entre le niveau du débit de filtration glomérulaire(DFG) et le risque de mortalité globale et cardiovasculaire chez les sujets de moins de 55 ans.

Mais pourquoi ce si mauvais pronostic ?Cela est du à plusieurs facteurs : tout d'abord la fréquence et la sévérité des comorbidités : HTA , dyslipidémie , obésité et syndrome métabolique .Ensuite les effets directs de l'hyperglycémie elle-même et celui de l'insulinorésistance .Toutes ces raisons entrainent une dysfonction endothéliale , une hyperactivité plaquettaire , une diminution de la fibrinolyse locale , des phénomènes inflammatoires locaux avec une prolifération musculaire lisse .Toutes ces raisons contribuent à l'augmentation du risque thrombotique et conditionnent les résultats des thérapeutiques chez le diabétique.

PROFILS CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE CORONARIENNE DU DIABETIQUE

Le spectre de l'insuffisance coronaire chez le diabétique est comparable à celui des non-diabétiques et va de l'ischémie myocardique indolore à la mort subite en passant par la maladie coronaire stable et les syndromes coronariens aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST.

Nous commencerons par les syndromes coronaires aigus et particulièrement les SCA avec sus décalage du segment ST puisqu'il s'agit là de la principale cause de mortalité chez le diabétique.

L'infarctus du myocarde

Les syndromes coronariens aigus sont particulièrement fréquents chez le diabétique qu'il s'agisse des syndromes coronaires avec sus –décalage de ST (STEMI) ou sans sus-décalage (NSTEMI) .Dans la grande majorité des cas la douleur est présente lors de la présentation clinique initiale .Certes l'absence de douleur est plus fréquente chez le diabétique mais cela reste quand même l'exception.

. Cependant à la phase aigue, l'infarctus du myocarde s'accompagne d'une mortalité plus lourde chez le sujet diabétique (8-9). Cela tient à plusieurs raisons entres autres le caractère parfois atypique de la douleur (voire parfois même son absence) entraînant des retards au diagnostic et donc de traitement; les lésions sont probablement plus sévères et plus diffuses et enfin une comorbidité plus lourde. Le traitement fibrinolytique a révolutionné le traitement de l'infarctus et cela est particulièrement notable chez le diabétique Cependant malgré une efficacité comparable de la thrombolyse le diabétique est exposé à un risque plus grand de chocs cardiogéniques et de récidives d'infarctus.

L'angioplastie primaire a montré qu'elle était supérieure à la fibrinolyse en particulier chez le diabétique. Cependant les impératifs de délais et de plateaux techniques répondant aux normes de sécurité rendent cette technique encore peu accessible dans un nombre important de régions. La fibrinolyse reste encore dans notre pays et probablement pour un certain nombre d'années encore l'option thérapeutique principale.

A plus long terme la mortalité est bien plus importante chez les diabétiques surtout s'ils n'ont pas bénéficié de traitement de reperfusion dans des délais satisfaisants (10).

Maladie coronaire stable

Le grand dilemme est le suivant : faut-il proposer un traitement médical optimal ou au contraire proposer un geste de revascularisation et donc au préalable indiquer une coronarographie ?

La deuxième grande interrogation concerne le type de

revascularisation .Le choix entre une revascularisation chirurgicale et une revascularisation percutanée est très largement discuté .Les majorité des essais cliniques qui se sont intéressés à cette question ont concerné des patients pluri tronculaires , à fonction ventriculaire gauche peu altérée et sans insuffisance cardiaque .En particulier L'étude BARI 2D(11) a tenté de répondre à cette problématique .Pour rappel l'étude a concerné 2368 patients diabétiques et le choix de la revascularisation était un pré-requis avant la première randomisation.

Les conclusions que l'on peut tirer de ce travail sont les suivantes :

- Les patients diabétiques coronariens stables candidats à une angioplastie ne tirent aucun bénéfice de la revascularisation par rapport à un traitement médical optimal intensif et de plus présentent même significativement plus de décès et d'infarctus (critère combiné) que les patients sous traitement médical seul.
- Les candidats à un pontage ont une mortalité identique qu'ils soient revascularisés ou non mais présentent moins de décès ou d'infarctus du myocarde.

Cependant il faut souligner que les stents actifs utilisés lors des procédures d'angioplastie étaient des stents de première génération

Depuis les endoprothèses ont énormément évolué avec de nouvelles plateformes en alliage chrome-cobalt ou platine-chrome, stents biodégradables ou sans polymère .Ces évolutions technologiques font que la tendance actuelle est en faveur de la revascularisation percutanée avec en particulier une réduction significative des accidents vasculaires cérébraux par rapport à la stratégie chirurgicale mais au prix d'un plus grand nombre de revascularisations.

La chirurgie reste supérieure en cas d'atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale .Cette chirurgie doit viser une revascularisation la plus complète et être toute artérielle.

Quoiqu'il en soit la décision doit être adaptée à chaque cas et tenir compte du Syntax score (12) , de la qualité du lit d'aval , de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ,des comorbidités associées et du type de traitement du diabète en sachant que les patients sous insuline sont à plus haut risque d'événements après revascularisation percutanée .

Ischemie myocardique silencieuse

- L'ischémie myocardique silencieuse ou plus précisément indolore reste un sujet d'actualité. Il n'existe pas de définition claire de la maladie coronaire indolore(12). Une liste des manifestations possibles de ce syndrome peut inclure :
- Un infarctus du myocarde indolore ou méconnu.
- Un test d'effort positif mais sans déclenchement de la douleur.
- Des anomalies sur l'ECG de surface telles que des troubles de la conduction intra ventriculaires .des anomalies de la repolarisation non spécifiques et sans autres explications.
- Un état asymptomatique après un IDM.
- Une coronaropathie prouvée angiographiquement et en l'absence de symptômes ischémiques.
- Des anomalies électro cardiographiques sur un enregistrement de longue durée (HOLTER) non accompagnées de manifestations cliniques concomitantes.

Comme on le voit l'ischémie myocardique indolore englobe des situations bien différentes ce qui explique l'absence de définition univoque. Le trait commun à toutes ces formes est l'existence d'une ischémie myocardique (ou de ses complications) sans douleur angineuse. Dés lors le besoin de classification est fondamental. La plus utilisée est celle de COHN (13) qui propose trois différents types :

- Type 1 : patients totalement asymptomatiques sans antécédents coronariens.
- Type 2 : patients asymptomatiques mais qui ont déjà présenté un IDM.
- Type 3 : patients alternant des épisodes d'ischémie myocardique indolore et des crises d'angor.

Techniques de détection
de l'ischémie myocardique indolore :

Il en existe plusieurs mais en pratique seules l'épreuve d'effort, l'échocardiographie de repos ou de stress et à un degré moindre la scintigraphie myocardique au thallium couplé à l'effort ou après injection intraveineuse de dipyridamole sont les plus largement utilisées.

Fréquence
de l'ischémie myocardique indolore :

Dans un travail de thèse (14) portant sur 500 diabétiques (420 de type2 et 80 de type1) dont 190 étaient totalement asymptomatiques avec un électrocardiogramme de surface rigoureusement normal, 10% des patients présentaient une épreuve d'effort positive sur le plan électrique sans douleur associée (épreuve cliniquement négative). Cette fréquence est nettement supérieure à celle retrouvée dans la population non diabétique. Dans la littérature consacrée a ce sujet, la prévalence de l'ischémie myocardique indolore varie de 6 à 72 %. Ces résultats très disparates proviennent en fait d'études fort différentes quant à la population étudiée et aux outils de dépistage utilisés.

Infarctus du myocarde silencieux
chez le diabétique

Chez le diabétique la notion d'infarctus indolore est une donnée classique. La douleur est plus souvent très atypique ou absente que chez le sujet non diabétique. Dans le même travail de thèse nous avion estimé cette fréquence à 4%. Cependant dans la majorité des cas la douleur reste le maitre symptôme.

Signification
de l'ischémie myocardique indolore

S'il est acquis que l'ischémie myocardique indolore par son caractère répétitif est un danger pour le myocarde, nous ne savons toujours pas de façon formelle si l'ischémie indolore est une simple conséquence, un marqueur de la maladie coronaire ou bien si elle mène directement aux complications finales et majeures da la maladie (infarctus et mort subite).

PREVENTION CARDIOVASCULAIRE ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dés lors le défi pour le médecin est d'éviter l'apparition de la maladie coronarienne chez le diabétique : c'est la prévention primaire.
Chez le diabétique coronarien le but est d'améliorer le pronostic et d'éviter l'apparition des récidives et/ou d'autres complications : c'est la prévention secondaire.
Les moyens à notre disposition sont les suivants : les règles hygiéno-diététiques, le traitement médical optimal à visée cardiologique, les gestes de revascularisation soit par angioplastie ou par pontage aorto-coronarien .Il faut y associer les nouveaux traitements du trouble glycémique lui-même qui ces dernières années ont démontré pour certaines molécules, leur capacité à modifier le risque cardio-vasculaire.

Prevention primaire

En ce qui concerne cette problématique la question est capitale en raison justement de l'importance de la population concernée et du cout financier engendré .L'évaluation du risque cardiovasculaire à 10 ans a grandement contribué à la diminution de la morbi-mortalité ces dix dernières année (15-16 à revoir).
Cette évaluation devrait être systématique au-moins une fois par an chez tous les diabétiques.
Par contre la recherche d'une ischémie myocardique chez le diabétique asymptomatique ne devrait pas être routinière mais plutôt réservé à des diabétiques à haut risque (17-18-19). Cette attitude s'appuie sur le fait que beaucoup de facteurs de risque tels que hypertension artérielle , dyslipidémie , tabac , histoire familiale de maladie coronaire prématurée , maladie rénale chronique , présence d'albuminurie sont souvent associés au diabète et sont reconnus comme des facteurs de risque de développement ou d'aggravation d'une maladie cardiovasculaire artériosclorétique .Or de nombreuses études ont démontré le bénéfice du contrôle de ces facteurs de risque seuls ou mieux de façons combinée .La plus récente d'entres elles (20) a comparé les données de 271174 diabétiques de type 2 inclus dans le registre national suédois du diabète à 1355870 patients non diabétiques .Les variables étudiées étaient l'hémoglobine glyquée ,le LDL cholestérol ,l'albuminurie, l'hypertension artérielle et le tabac. La durée de suivi a été de 5,7 ans .La conclusion de l'étude a été la suivante : les diabétiques ayant cinq facteurs de risque bien contrôlés n'ont pas de plus grand risque de mort, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral comparés à la population générale. L'étude a également montré que le niveau d'hémoglobine glyquée était le facteur le mieux corrélé au risque d'accident vasculaire cérébral, tandis que le tabac était le facteur de risque le plus corrélé au risque de décès.
Ainsi donc la prévention primaire va s'atteler à la correction la plus stricte possible des facteurs de risque modifiables. Elle va reposer sur une rééducation diététique; une activité physique régulière, adaptée, visant surtout à augmenter le niveau d'activité physique dans la vie quotidienne.
Le contrôle glycémique sera jugé idéal si l'hémoglobine glyquée est à 7%, acceptable entre 7 et 8 % et insuffisant si elle est à 8 %.
L'arrêt .du tabac est impératif.

Hypertension artérielle

Les patients ayant une hypertension artérielle confirmée (PAS sup à 140mmHg et : ou PAD sup à 90 mm Hg) doivent bénéficier d'un traitement médicamenteux, associée à des règles hygiéno-diététique appropriées .Les classes thérapeutiques recommandés sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bloqueurs du système rénine –aldostérone – angiotensine, les diurétiques thiazidiques et les dihydropiridines bloqueurs des canaux calciques. En général une association de ces différentes molécules est souvent nécessaire pour un contrôle optimal de la pression artérielle.
Un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un bloqueur du système rénine –angiotensine-aldostérone est le produit de première intention chez le diabétique (21-22-23-24).

Dyslipidémie

Il est raisonnable de demander un profil lipidique lors du diagnostic du diabète et ensuite une fois tous les cinq ans .Lorsque une statine ou un autre agent hypolipémiant est prescrit, il est recommandé de demander un bilan 4 à 12 semaines après le début du traitement ou à chaque modification de dose et ensuite une fois par an. Les règles hygiéno-diététiques sont dans tous les cas recommandées.

Indication des statines:

Chez les diabétiques de moins de quarante ans et ayant au-moins un autre facteur de risque d'athérosclérose l'utilisation d'une statine à dose modérée est recommandée toujours associée à des règles hygiéno-diététiques.
Chez les diabétiques entre 40 et 75 ans et sans maladie cardiovasculaire la prescription d'une statine à dose modérée est recommandée (25-26-27-28-29).

Agents antiplaquettaires

En prévention primaire l'aspirine à faible dose pourrait être envisagée chez la majorité des diabétiques de plus de 50ans ayant au-moins un autre facteur de risque d'athérosclérose et qui n'ont pas de risque hémorragique(30-31).Très récemment dans l'étude ASCENT 15480 diabétiques sans atteinte cardiovasculaire préalable évidente ont été randomisés en deux groupes : le premier sous aspirine 100mg quotidiennement , le second sous placebo .Pendant la durée moyenne de suivi soit 7,4 ans les événements cardiovasculaires majeurs sont survenus moins fréquemment dans le groupe aspirine (8,5%vs 9,6%,p :0,001).Cependant ces effets bénéfiques sont largement contrebalancés par des effets indésirables à type de saignement majeurs (4,1%dans le groupe traité vs 3,2 dans le groupe placébo , p:0,003)(32).

Prévention secondaire

Chez les diabétiques ayant une maladie cardiovasculaire un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un bloqueur du système aldostérone angiotensine est utile afin de prévenir un événement cardiovasculaire .En cas d'infarctus du myocarde un beta –bloquant devrait être continué

pour au-moins deux ans. L'utilisation de l'aspirine (75-162 mg /jour) est recommandé en prévention secondaire chez les diabétiques ayant une maladie cardiovasculaire .Une double anti agrégation plaquettaire associant aspirine et un inhibiteur de P2Y12 est souhaitable pour au - moins une année après un syndrome coronaire aigu.
Concernant la dyslipidémie une statine à forte dose devrait être administrée chez tous les patients en prévention secondaire et ceci quel que soit leur âge. En cas de persistance d' un taux de ldl cholestérol supérieur ou égal à 70 mg /dl sous une dose maximale tolérée de statine une association à une autre thérapie anti cholestérol telle que ézetimibe(33) ou PCSK9(34) devra être envisagée en tenant compte des effets indésirables et de la préférence du patient .L'ézetimibe devra être considérée en première intention en raison de son faible cout.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES DES TRAITEMENTS ANTIDIABETIQUES

Surtout le traitement du diabète ne se limite plus à la seul correction du dérèglement métabolique mais ambitionne de protéger le cœur .Cependant cette ambition se heurte à des difficultés comme ce fut le cas pour la rosigliatazone .Depuis les agences de sécurité médicamenteuses comme la FDA ou son équivalent européen (agence européenne du médicament) exigent des études de sécurité cardiovasculaire pour tout nouveau traitement antidiabétique mis sur le marché.

La Metformine

Cet hypoglycémiant oral très ancien présente de nombreux avantages en particulier sur le risque d'hypoglycémie et son effet au moins neutre sur le poids .Cette molécule a eu un regain d'interèt depuis la la publication de l'étude UKPDS qui a montré une diminution de la mortalité toutes causes confondues et surtout du nombre d'infarctus .Ces résultats ont été confirmés par les données issues de l'analyse des résultats de l'étude UKPDS avec un suivi de 10 ans .Bien qu'ayant été par le suite contestés ces résultats illustrent l'intérêt de cette molécule très largement prescrite .L'essai GLINT portant sur plus de 13000 en pré diabète et randomisés en deux groupes : Metformine/placebo devrait apporter des réponses à partir de 2022.
Enfin il est intéressant de noter qu'en cas d'insuffisance cardiaque congestive stable la metformine peut être utilisée si le débit de filtration glomérulaire reste supérieur à 30ml/min .L'arrêt de la metformine est nécessaire chez les patients instables ou en cas d'insuffisance cardiaque congestive sévère.

Les Sulfamides hypoglycémiants

La sécurité des sulfamides hypoglycémiants au plan cardiovasculaire reste un sujet en débat en raison des résultats ambigus des différentes études. L'étude Carolina dont les résultats sont attendus pour fin 2018 apporteront peut être une réponse définitive à ce vieux débat.

Les glyinides

L'étude Navigator (9300 patients randomisés en deux groupes : Valsartan-Nétéglinide vs placebo) est en faveur d'une neutralité cardiovasculaire de cette molécule et partant de cette famille thérapeutique.

Les Glitazones

Beaucoup d'espoir ont été émis sur cette classe thérapeutique très puissante sur l'insulinorésistance et en particulier de la Roziglitasone dont le feuilleton commercial illustre bien les difficultés d'apprécier l'impact cardiovasculaire des médicaments hypoglycémiants .En effet d'abord retiré du marché par l'agence américaine FDA suite à la publication d'une méta analyse en 2007 (35) , elle est de nouveau autorisé en raison de l'absence d'effet cardio toxique démontré dans l'étude Record(35) .L'agence européenne reste plus prudente sur cette classe thérapeutique.

Les Incrétines

Les inhibiteurs de la DDP4 (glutines) et les analogues du GLP1 partagent un certain nombre de caractères : absence d'hypoglycémie , effet neutre sur le poids et cout élevé .Ce sont des molécules récentes et les premières études ont montré un effet neutre sur le plan cardiovasculaire Ainsi il n'a pas été observé d'effets sur les MACE avec trois inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4) : saxagliptin, alogliptin et sitagliptin(36-37) et un agoniste des récepteurs de la GLD-1 (lixisenatide)(38) .Cependant l'étude Leader paru en 2016 sur le NEJM et portant sur 9300 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire a pu démontré un bénéfice cardiovasculaire significatif avec une baisse de 13% des MACE (infarctus et accidents vasculaires cérébraux) dans le groupe LIRAGLUTIDE .Des résultats comparables ont été publiés pour d'autres molécules ce qui rend cette classe thérapeutique particulièrement prometteuse(38-39).

Les Inhibiteurs des SGLT2 (Gliflozines)

Il s'agit de la classe thérapeutique la plus récente et son mécanisme d'action est innovant puisqu'elle agit sur le cotransporteur Na/glucose au niveau du tube contourné proximal du néphron .L'excrétion urinaire du sodium s'en trouve augmentée avec pour conséquence une perte de 70 à 80 g/d de glucose .Les inhibiteurs de la SGLT2 inhibent aussi la réabsorption du sodium entrainant une natriurèse .Chez les diabétiques de type 2 l'excrétion urinaire de Na+ augmente d'environ 40meq/24 h après l'administration de dapagloflozine (40). La conséquence de cet effet est une contraction de 7% du volume plasmatique, une réduction de la pression artérielle, du poids ainsi qu'une réduction modeste de l'hématocrite et de l'activité RAA .
Tous ces effets expliquent probablement que pour la première fois un antidiabétique oral démontre sa supériorité sur le placebo sur un critère sévère : la mortalité cardiovasculaire .Il s'agit du principal résultat de L'étude EMPA REG qui a porté sur 7020 diabétiques à haut risque cardiovasculaire. Cette réduction était pour une large part due à une réduction marquée des hospitalisations pour insuffisance cardiaque .En plus des effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire, un effet néphroprotecteur marqué a été observé notamment sur la l'incidence de l'apparition de la macro albuminurie (41).
Dans l'étude CANVAS Program,10142 diabétiques de

type2 (avec approximativement deux tiers de patients avec maladies cardiovasculaires établies) ont été randomisés dans le groupe canaglifozin ou placebo et suivis durant une période moyenne de 2,4 ans .La canaglifozin a permis de réduire le critère composite de jugement principal (à savoir trois points de réduction des MACE) sans toutefois atteindre la significativité pour la mortalité cardiovasculaire .Tout comme dans l'étude EMPA-REG out come , il a été noté une réduction marquée des hospitalisations pour insuffisance cardiaque .Il est remarquable de noter que la majorité des patients, aussi bien dans EMPA-REG OUTCOME que dans CANVAS Program, n'avaient pas d'insuffisance cardiaque ou d'albuminurie significative à l'entrée des études . De plus ces études n'avaient pas pour objectifs d'analyser ces données.

Les mécanismes responsables de ces effets bénéfiques font l'objet d'incessantes recherches cliniques et expérimentales (42) mais le principal facteur incriminé semble être la réduction du volume plasmatique .Cette réduction entraine en effet une diminution de la pré charge et de la post charge .D'autres effets sur l'inflammation et la fibrose par le biais des mouvements ioniques intracellulaires myocardiques et mitochondriales sont également suspectés.

CONCLUSION

Diabète et maladie cardiovasculaire (MCV) apparaissent souvent comme deux faces d'une même pièce : le diabète est considéré comme une l'équivalent d'une maladie coronaire et inversement beaucoup de patients avec une maladie cardiovasculaire établie souffrent de diabète ou d'un état pré-diabétique .Malgré de gros efforts la macro angiopathie et ses complications restent un problème majeur chez le diabétique. Un changement de paradigme est nécessaire pour tenter de réduire la surmortalité des diabétiques .Pour cela une meilleure évaluation du risque est indispensable de même que la prise en charge efficace des facteurs de risque associés. L'avènement des nouveaux antidiabétiques constitue également un formidable espoir pour les diabétiques. Enfin il est grand temps que les cardiologues et les diabétologues joignent leurs efforts pour améliorer la qualité de la prise en charge des millions de personnes qui souffrent à la fois de diabète et de maladies cardio-vasculaires.■

BIBLIOGRAPHIE

1.Tancredi M, Rozengren A,Svensson A-M et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Eng J Med 2015;373:1720-32

2.Center for disease Control and Prevention. National diabetes statistics report. 2014(http:/stocks.cdc.gov/23442).

3.The emerging Risk factors Collaboration. Diabetes mellitus fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease : a collaborative meta-analisys of 102 prospective study.Lancet 2010;375:2215-22 .

4.UKPDS Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with interventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33).Lancet 1998;352:837-53.

5.Zoungas S, AminaH, Gerstani HC,et al.Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type2 diabetes : a metaanalysis of individual participant data from randomized controlled trials .Lancet Diabetes Endocrinology 2017;491-7.

6.Turnbull FM , Abrana C, Anderson RJ, et al .Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type2 diabetes .Diabetotologica 2009;512:2228-98.

7. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes
Aidin Rawshani, M.D., Araz Rawshani, M.D., Ph.D., Stefan Franzén, Ph.D., Bj.rn Eliasson, M.D., Ph.D.,Ann-Marie Svensson, Ph.D., Mervete Miftaraj, M.Sc., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc.,Naveed Sattar, M.D., Ph.D., Annika Rosengren, M.D., Ph.D., and Soffia Gudbj.rnsdottir, M.D., Ph.D.

8.Haffner SM, LehtoS, RonnemaaT, PyoralaK, LaaksoM. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarcts. N Eng J Med 1998;339:229-334.

9.Mak K-H, MoliternoDJ, GrangerCB, MillerDP, White HD,WilcoxRG,Calif RM,TopolEJ and AL. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarctus. J Am Coll Cardiol 1997;30:171-179.

10. ChunBY,DobsonAJ,Heller RF.The impact of diabetes on survival among patients with first myocardial infarctus .Diabetes Cre 1997;20:704-708.

11. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P,et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl JMed 2009;360:2503–2015....

12. Syntax score

13. Cohn PE,Kannel WB. Recognition, pathogenesis and managment options in silent coronary artery disease: introduction.Circ.1987; (suppl.2):1.

14. Bouhouita-Guermech Y. Ischémie myocardique indolore chez le diabétique. Thèse DESM, Université d'Alger 1997.

15 . CushmanWC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. NEngl J 2010;362:1575–1585

16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixedcombination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCEtrial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829–840

17. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.;COURAGE Trial Research Group.Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 6:1503–1516

18. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, et al. Detection

of Ischemia in Asymptomatic Diabetics(DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. Diabetes Care 2007;30:2892–2898.
19. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. DiabetesCare 2007;30:2729–2736.
20. Aidir Ravishani,MD Risk Factors Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients with type2 diabetes. NEngJM 2018 379.633-644.
21. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD)Investigators. Achieving goal blood pressure in patientswith type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003;5:202–209.
22. Feldman RD, Zou GY, VandervoortMK, WongCJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: aluster randomized, controlled trial. Hypertension 2009;53:646–653.
23. Catala-Lopez F, Macıas Saint-Gerons D,Gonzalez-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade
in adult patients with diabetes mellitus a systematic review with network meta-analyses.PLoS Med 2016;13:e1001971.
24. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet 2015;385:2047–2056.
25. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581–590.
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT)Collaborators.Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:
prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.Lancet 2005;366:1267–1278.
27. Py˘or¨al¨a K, Pedersen TR, Kjekshus J, FaergemanO,Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin SurvivalStudy (4S). Diabetes Care 1997;20:614–620
28. Sever PS, Poulter NR, Dahl¨of B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care 2005;28:
1151–1157.
29. Knopp RH, d'EmdenM, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart-Disease Endpoints inNon-
Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN).Diabetes Care 2006;29:1478–1485
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised
placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685–696.
31. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirinin the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice.
JAMA 2016;316:709–710.
32. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G,Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007;297:2018–2024
33. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.;IMPROVE- IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes.
N Engl J Med 2015;372:2387–2397.
34. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123
36-Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
37. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242
38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2257
39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844
40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K,et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl JMed 2016;375:311–322
41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.;EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin,cardiovascular outcomes, and mortality in type 2
diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–2128
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.;CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–657

VALSIS®

Comprimés pelliculés sécables 80 mg et 160 mg

valsartan

FORMES et PRÉSENTATIONS : Comprimés pelliculés sécables à 80 mg et à 160 mg: Boites de 28 comprimés sous forme de deux plaquettes thermoformées de 14 comprimés. COMPOSITION : Valsartan (DCI) p cp 80 mg ou160 mg. Excipients (communs) : Noyau : Crospovidone, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium, Cellulose microcristalline (Avicel pH 200). Pelliculage : Valsis® 160 mg : OPADRY II rose foncé 85F240048 (talc, Alcool polyvinylique, oxydede fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, dioxyde de titane, macrogol 4000), Eau purifiée. Valsis ® 80 mg: OPADRY II rose 85F240057 (talc, Alcool polyvinylique, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, laque aluminique jaune, rouge ponceau, dioxyde de titane, macrogol 4000), Eau purifiée. INDICATIONS : Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. Post-infarctus du myocarde récent : Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours). Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients adultes lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie : Hypertension : La posologie initiale recommandée de Valsis est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, mais l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg, jusqu'à un maximum de 320 mg. Valsis peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs. L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients. Post-infarctus du myocarde récent : Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la 12e heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg, deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de 3 mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la dose sera envisagée. Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale. Insuffisance cardiaque : La posologie initiale recommandée de Valsis est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins 2 semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées. Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de valsartan est déconseillée. L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale. Informations supplémentaires concernant les populations particulières : Sujets âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. Insuffisance hépatique : Valsis est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. Patients pédiatriques : Hypertension pédiatrique : Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans : La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour chez les enfants de moins de 35 kg et de 80 mg une fois par jour chez ceux de 35 kg et plus. La dose devra être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Les doses maximales étudiées dans les essais cliniques sont listées dans le tableau ci-dessous. Les doses plus élevées que celles listées ci-dessous n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

Poids corporel	Dose maximale étudiée dans les essais cliniques
>= 18 kg à < 35 kg	80 mg
>= 35 kg à < 80 kg	160 mg
>= 80 kg à <= 160 kg	320 mg

Enfants âgés de moins de 6 ans : Les données disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique. Néanmoins, l'efficacité et la sécurité d'emploi du valsartan chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies. Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance rénale : L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées. Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance hépatique : Comme chez les adultes, Valsis est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. L'expérience clinique de l'utilisation de valsartan chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients. Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique : Valsis n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi. Mode d'administration : Valsis peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il doit être pris avec un verre d'eau. CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase. 2e et 3e trimestres de grossesse. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Adulte : Hyperkaliémie : L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en oeuvre le cas échéant. Altération de la fonction rénale : Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Valsis chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min .Insuffisance hépatique : Valsis doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. Déplétion sodée et/ou volumique : Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Valsis chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par exemple chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par Valsis, en réduisant par exemple la dose de diurétiques. Sténose de l'artère rénale : L'innocuité de Valsis n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique. L'administration à court terme de Valsis à 12 patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan. Transplantation rénale : Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Valsis chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Hyperaldostéronisme primaire : Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Valsis car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé. Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive : Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO). Grossesse : Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement chez les patientes qui envisagent une grossesse par un antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. Post-infarctus du myocarde récent : L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement. Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée. La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale. L'utilisation de Valsis chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par Valsis en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies. Insuffisance cardiaque : Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de Valsis n'a pas montré de bénéfice clinique. Cette association semble augmenter le risque d'événement indésirable. Elle est donc déconseillée. La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale. L'utilisation de Valsis chez des patients ayant une insuffisance cardiaque entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine (exemple : patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de Valsis soit associée à une altération de la fonction rénale. Population pédiatrique : Insuffisance rénale : L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées pendant le traitement avec valsartan, en particulier dans les cas où le valsartan est administré à des patients présentant des états cliniques (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale. Insuffisance hépatique : Comme chez les adultes, Valsis est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. L'expérience clinique de l'utilisation de Valsis chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients. INTERACTIONS : Interactions médicamenteuses : Déconseillées : Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'IEC. En raison de l'absence d'expérience sur l'administration concomitante de valsartan et de lithium, cette association est déconseillée. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium : une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium. Nécessitant des précautions d'emploi : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g jour et les AINS non sélectifs : une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS, cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient. Autres : dans les études d'interaction médicamenteuse avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le valsartan ou l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. Population pédiatrique : Chez les enfants et adolescents hypertendus, chez qui les troubles rénaux sous-jacents sont fréquents, l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système aldostérone-rénine-angiotensine et pouvant augmenter la kaliémie devra se faire avec précaution. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées. GROSSESSE et ALLAITEMENT : Grossesse : L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse. L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse. Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAII au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel. Allaitement : En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Valsis au cours de l'allaitement, Valsis est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré. Fécondité : Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg). CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation d'étourdissements et de fatigue. EFFETS INDÉSIRABLES : Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients adultes hypertendus, la fréquence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la race. La liste ci-dessous regroupe, par classe de système organe, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques. Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100 à < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000 à < 1/100), rare (>= 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris des rapports isolés. Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité. Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence inconnue ». Hypertension : Adulte : Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquence inconnue : diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquence inconnue : hypersensibilité y compris maladie du sérum. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence inconnue : augmentation du potassium sérique. Affection de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : vertige. Affections vasculaires : Fréquence inconnue : vascularite. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquent : toux. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : douleurs abdominales. Troubles hépatobiliaires : Fréquence inconnue : élévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquence inconnue : angioedème, éruption cutanée, prurit. Affections musculosquelettiques et systémiques : Fréquence inconnue : myalgie. Affections du rein et des voies urinaires : Fréquence inconnue : insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : fatigue. Population pédiatrique : L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans. A l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements) et de vertiges, aucune différence significative en termes de type, fréquence ou sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et celui précédemment rapporté chez les patients adultes. L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans n'a révélé aucun effet cliniquement significatif après un traitement par Valsis pendant une année. Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez 90 enfants âgés de 1 à 6 ans, suivie d'une année d'extension en ouvert, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec le valsartan n'a pas été établi. Dans une seconde étude ayant randomisée 75 enfants âgés de 1 à 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou de décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan. L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une maladie rénale chronique sous-jacente. Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque (étudiés seulement chez les patients adultes) : Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. La liste ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque : Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquence inconnue : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquence inconnue : hypersensibilité y compris maladie sérique. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : hyperkaliémie. Fréquence inconnue : augmentation du potassium sérique. Affections du système nerveux : Fréquent : sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique. Peu fréquent : syncope, céphalée. Affection de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : vertige. Affections cardiaques : Peu fréquent : insuffisance cardiaque. Affections vasculaires : Fréquent : hypotension, hypotension orthostatique. Fréquence inconnue : vascularite. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquent : toux. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : nausée, diarrhée. Troubles hépatobiliaires : Fréquence inconnue : élévation des valeurs de la fonction hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : angioedème. Fréquence inconnue : éruption cutanée, prurit. Affections musculosquelettiques et systémiques : Fréquence inconnue : myalgie. Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : atteinte et insuffisance rénales. Peu fréquent : insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique. Fréquence inconnue : augmentation de l'urée plasmatique. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : asthénie, fatigue. SURDOSAGE : Symptômes : Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et ou un état de choc. Traitement : Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes, la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise. Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse. PHARMACODYNAMIE : Groupe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II non associés (code ATC : C09CA03). Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 libre, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue. Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible (p < 0,05) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC (p < 0,05). Hypertension : L'administration de Valsis à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque. Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle. L'interruption subite du traitement avec Valsis n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables. Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée (p < 0,001) de 42 % (- 24,2 µg/min ; IC 95 % : - 40,4 à - 19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (- 1,7 µg/min ; IC 95 % : - 5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes. L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. Post-infarctus du myocarde récent : L'étude « VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion » (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection <= 40 % à la ventriculographie isotopique ou <= 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de 2 ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues. Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la mortalité, toutes causes confondues, après infarctus du myocarde. Le pourcentage de mortalité, toutes causes confondues, a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %), et valsartan + captopril (19,3 %). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la mortalité, toutes causes confondues, sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récidive d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire). Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale. Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité, toutes causes confondues, ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan + captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude. Insuffisance cardiaque : L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG < 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 2,9 cm/m2. Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36 %). La durée moyenne du suivi a été de près de 2 ans. La dose moyenne quotidienne de Valsartan dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité, toutes causes confondues, (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant 4 heures ou plus, sans hospitalisation. Le critère mortalité, toutes causes confondues, a été similaire (p = NS) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblant favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan. Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients (n = 366) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : - 6 % à 58 %) de la mortalité, toutes causes confondues, sous valsartan par rapport au placebo (17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo).Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire (p = NS) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %). Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'oedème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie « Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life » à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les patients sous valsartan. Population pédiatrique : Hypertension : L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et 165 patients âgés de 1 à 6 ans. Les troubles urinaires et rénaux ainsi que l'obésité étaient les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes, pouvant contribuer à l'hypertension des enfants inclus dans ces études. Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus : Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de poids < 35 kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée) et les patients de poids >= 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée). A la fin des 2 semaines, le valsartan a diminué la pression artérielle diastolique et systolique de façon dose-dépendante. Globalement, les trois doses de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10, 12 mm Hg par rapport à l'état initial. Les patients ont été rerandomisés soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la dose intermédiaire et élevée de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet a été diminuée de - 4 et - 7 mm Hg par rapport à celle des patients ayant reçu le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la faible dose de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. Globalement, une efficacité antihypertensive dose-dépendante du valsartan a été observée dans tous les sous-groupes démographiques. Dans une autre étude clinique ayant inclus 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 18 ans, les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan, soit de l'énalapril pendant 12 semaines. Les enfants de poids compris entre >= 18 kg et < 35 kg recevaient valsartan 80 mg ou énalapril 10 mg, ceux de poids compris entre >= 35 kg et < 80 kg recevaient valsartan 160 mg ou énalapril 20 mg, ceux de poids >= 80 kg recevaient valsartan 320 mg ou énalapril 40 mg. La diminution de la pression artérielle systolique a été comparable chez les patients ayant reçu le valsartan (15 mm Hg) et chez ceux ayant reçu l'énalapril (14 mm Hg) [p de non-infériorité < 0,0001]. Des résultats similaires ont été observés pour la pression artérielle diastolique, qui a été diminuée de 9,1 mm Hg et de 8,5 mm Hg respectivement avec le valsartan et l'énalapril. Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans : Deux études cliniques ont été menées respectivement chez 90 et 75 patients âgés de 1 à 6 ans. Aucun enfant âgé de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études. Dans la première étude, l'efficacité du valsartan a été confirmée par rapport au placebo mais une dose-réponse n'a pas pu être démontrée. Dans la deuxième étude, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des diminutions plus importantes de la PA mais la dose-réponse n'a pas atteint la signification statistique et la différence entre les traitements par rapport au placebo était non significative. En raison de ces résultats, le valsartan n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge. L'Agence européenne du médicament a exonéré le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats des études de Valsartan dans l'ensemble des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'insuffisance cardiaque et dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. PHARMACOCINÉTIQUE : Absorption : Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures avec les comprimés. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 % avec les comprimés. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (Cmax) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas. Distribution : La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 % à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine. Métabolisme : Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique. Élimination : Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle (tôalpha < 1 h et tôß d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. La demi-vie du valsartan est de 6 heures. Chez les patients insuffisants cardiaques : Le délai moyen pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'AUC et de la Cmax du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 l/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. Populations particulières : Sujets âgés : Chez certaines personnes âgées, des concentrations sanguines du valsartan légèrement plus élevées que chez des sujets jeunes ont été constatées, sans toutefois que cela ait une signification clinique. Altération de la fonction rénale : On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Valsis chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable. Insuffisance hépatique : Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été établie. Le Valsartan n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère. Population pédiatrique : Dans une étude chez 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) recevant une dose unique de suspension de valsartan (0,9 à 2 mg kg en moyenne, avec une dose maximum de 80 mg), la clairance (litres/h/kg) du valsartan a été similaire quel que soit l'âge entre 1 an et 16 ans et comparable à celle des adultes recevant la même formulation. Insuffisance rénale : L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées. SÉCURITE PRÉCLINIQUE : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture. Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg m2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg jour et un patient de 60 kg). Des doses identiques chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine. On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme. Population pédiatrique : Des administrations orales quotidiennes de valsartan à des doses aussi faibles que 1 mg kg/jour (environ 10-35 % de la dose pédiatrique maximale recommandée de 4 mg/kg/jour sur la base de l'exposition systémique), administrées chez les rats nouveau-nés/jeunes (de 7 à 70 jours après la naissance), a entraîné des lésions rénales irréversibles et permanentes. Les effets mentionnés ci-dessus correspondent à un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II de type 1. De tels effets sont observés lorsque des rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période correspond à la période de gestation de 36 semaines chez l'homme, qui peut éventuellement se prolonger jusqu'à 44 semaines après la conception. Les rats jeunes de l'étude valsartan ont été traités jusqu'au jour 70 et la survenue d'un effet sur la maturation rénale (4-6 semaines après la naissance) ne peut être exclue. La maturation des fonctions rénales est un processus évolutif au cours de la première année de vie chez l'homme. Ainsi, une conséquence clinique chez les enfants âgés de moins de 1 an ne peut être exclue, même si les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité d'emploi chez les enfants âgés de plus de 1 an. MODALITÉS DE CONSERVATION : Durée de conservation : 3 ans. A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE: LISTE I. DE : Valsis 80 mg :11 06E 147/003, Valsis 160 mg :11/06E 166/003.

Hypertension artérielle et diabète de type 2

N. Chiali, A. Chibane
Service de médecine interne et de cardiologie, CHU Douéra-Alger

INTRODUCTION

Le diabète émerge comme l'une des plus grandes menaces du XXIe siècle pour la santé des populations du monde. Le diabète de type-2 représentent environ 90 % des sujets atteints, il touche les sujets d'âge adulte et particulièrement ceux âgée de plus de 50 ans. Les complications du diabète sont le plus souvent le résultat d'une complication vasculaire, ces complications sont généralement classées comme microvasculaires telle qu'une rétinopathie, néphropathie, et neuropathie , ou comme macro vasculaire telle qu'une coronaropathie, un accident vasculaire cérébral, ou une artériopathie des membres inférieurs. Dans le but de prévenir ou de retarder la progression des complications micro et macro vasculaire les recommandations de prise en charge du diabète comprenne nécessairement le contrôle métabolique et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.
L'hypertension artérielle (HTA) est une comorbidité très fréquente du diabète puisqu'elle touche 20 à 60 % des sujets diabétiques, en Algérie, trois études épidémiologiques l'atteste : Etude de la SAHA en 2004 avait retrouvait que 71,4% % des diabétiques étaient hypertendus et que près de 25% des hypertendus étaient diabétiques. En 2007 une étude menée à l'EPH de Ain taya retrouvait que 79,4% des diabétiques étaient hypertendus et que 24% des hypertendus étaient diabétiques.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTA AU COURS DU DIABÈTE

Une augmentation de la pression artérielle est fréquemment observé dans les deux types de diabète, mais il semble y avoir plusieurs différences en ce qui concerne l'étiologie de cette hypertension artérielle lorsque l'on compare les passions de type1 aux passions de type 2 En présence d'une néphropathie, le volume extracellulaire et le pool sodique corporelle totale sont en expansion ; l'activité du système rénine- angiotensine- aldostérone est réduite chez ces passions et de ce fait, l'hypertension et volume dépendante comme dans toute autre néphropathie .
En absence de néphropathie, d'autres facteurs sont incriminé dans le développement de l'hypertension artérielle, ces facteurs peuvent être génétiques ou acquis. L'élévation du pool sodique total avec une activité rénine-angiotensine normale ou basse a été rapportée.
Une hyperinsulinémie secondaire à une insulinorésistance a été également retrouvée chez les hypertendus ; l'hyperinsulinémie serait associée à une réabsorption rénale accrue du sodium et à une hyperactivité du système nerveux sympathique entraînant ainsi une hypertension artérielle chez les obèses et chez les autres sujets en état d'insulinorésistance tel que le diabétique du type 2. L'insulinorésistance et aussi associée à une diminution de la réponse de vasodilatatrice au niveau du muscle squelettique et une augmentation de la réponse vasoconstrictive des différents vasopresseurs. Cependant le rôle de l'insulinorésistance dans la genèse de l'hypertension artérielle reste actuellement incomplètement élucidé.

L' HTA AU COURS DE L'INSULINOTHÉRAPIE CHEZ LE DIABÉTIQUE TYPE 2?

L'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme endogène sont souvent associés à une HTA, en effet cela a été bien démontré dans une étude tunisienne dont le but était de préciser la prévalence de l'HTA au cours de la première année de l'insulinothérapie du diabétique de type 2. C'est une étude rétrospective qui a intéressée 178 patients (121 femmes et 57 hommes) diabétiques de type 2 depuis en moyenne dix ans, âgés en moyenne de 62 ± 10 ans et traités par insuline depuis au moins une année. Le diagnostic de l'HTA est fait selon les critères de l'OMS . Au moment de la mise sous insuline 48 % des patients étaient hypertendus (86/178).Le pourcentage des hypertendus est passé à 53 % (94/178) après trois mois (p = 0,008), à 54,5 % (98/178) après six mois (p =

0,001) et à 55,6 % (99/178) après douze mois (p < 0,001) de la mise sous insuline. Cette augmentation significative de la prévalence de l'HTA s'est associée à une prise pondérale significative et à une amélioration significative de l'équilibre glycémique. Les auteurs avaient concluent que l'insuline est potentiellement un facteur d'HTA.

Une étude taiwanaise rétrospective de 5927 diabétiques de type 2 traités par insuline a constaté une augmentation significative de la prévalence de l'HTA avec la durée de l'insulinothérapie(> 10 ans). Les patients traités par insuline depuis plus de dix ans ont deux fois plus de risque de développer une HTA par rapport à ceux traités depuis moins de cinq ans.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à augmenter la pression artérielle chez les diabétiques de type 2 traités par insuline principalement les facteurs génétiques et familiaux, la prise de poids, la sévérité du diabète lui-même et probablement l'hyperinsulinisme exogène

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à augmenter la pression artérielle chez les diabétiques de type 2 traités par insuline principalement les facteurs génétiques et familiaux, la prise de poids, la sévérité du diabète lui-même et probablement l'hyperinsulinisme exogène.

L'HTA CONDUIT-ELLE AU DIABÈTE ?

Il est connu que le diabète est un facteur de risque de développer une HTA notamment lorsque celui-ci n'est pas contrôlé mais la situation inverse est moins probante.

Une pression artérielle élevée entraîne un risque accru de diabète, conclusions d'une étude de l'Université d'Oxford. un risque accru de 50% de diabète de type 2 a été constaté chez les patients hypertendus. Les auteurs confirment ces résultats avec une revue de la littérature faisant valoir un risque accru jusqu'à 70%. Ces chercheurs ont recueilli les données de pression artérielle, d'indice de masse corporelle (IMC), taux de cholestérol et statut tabagique de 4,1 millions de personnes, âgées entre 30 et 90 ans et exemptes de toute maladie vasculaire ou de diabète au départ de l'étude. Ils ont ensuite pris en compte les diagnostics de diabète sur 7 années de suivi.

L'analyse montre que: une élévation de la pression artérielle systolique de 20 mmHg est associée à une augmentation de 58% du risque de diabète, une élévation de la pression artérielle diastolique de 10 mm Hg est associée à une augmentation de 52% du risque de diabète, ces paramétrées entre la pression artérielle et le diabète diminuent avec l'augmentation de l'âge et de l'IMC. Que dit la littérature ?, il a retenu 30 études pertinentes portant au total sur 285.664 participants et 17.388 nouveaux cas de diabète. La méta-analyse conclut à un risque de diabète accru jusqu'à 77% pour une élévation de 20mmHg de la pression artérielle systolique.

Si le diabète était déjà reconnu comme un facteur important d'hypertension artérielle, une pression artérielle élevée peut aussi mener au développement d'un diabète de type 2.

DANS LE DIABÈTE TYPE 2 : Y A-T-IL UN BÉNÉFICE À CONTRÔLER L'HTA ?

Trois grandes études se sont intéressées au traitement de l'hypertension artérielle dans des sous-groupes de populations diabétiques :

Dans l'étude SHEP, les patients ont été randomisés pour un traitement intensif versus un traitement habituel ou un placebo, une réduction significative des événements cardio-vasculaire a été observée dans le groupe sous traitement intensif avec un odds ratio à 0,66

Dans l'étude HDFP, les malade était également randomiser en deux groupes ; le premier et mis est mis sous traitement intensif et le deuxième sous traitement usuel , l'odds ratio de mortalité et de morbidité cardio-vasculaire dans cet essai été de 0,62 dans le groupe traité intensivement.

L'étude Syst-Eur a randomiser des passions en un groupe sous nitredipine versus un autre groupe sou placebo, les résultats montraient une réduction de 70 % de la mortalité cardiovasculaire , de 62 % de tous les événements cardio-vasculaires et de 69 % des AVC , après ajustement , la réduction de la mortalité globale était de 55 %

L'étude UKPDS a montré que la diminution des chiffres tensionnels dans le diabète de type 2 associée au contrôle glycémique permet de diminuer de manière significative le risque de complications macroangiopathiques et microangiopathiques. Cette étude a été la première à montrer que le contrôle de la pression artérielle donnait mieux que le contrôle de la glycémie en matière de prévention cardiovasculaire.

Plus récemment ; l'étude ACCORD révèle au final, qu' il pourrait être suggéré de moduler les objectifs tensionnels en fonction du risque cardiovasculaire et d'éviter d'avoir un objectif cible de PAS < 120 mm Hg chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

L'étude ADVANCE a évalué dans son bras de traitement antihypertenseur, une association fixe comprenant un IEC et un diurétique sur le pronostic macro- et microvasculaire de diabétiques de type 2. Son résultat est aussi clair que son principe : administrer l'association fixe à des diabétiques de type 2, même considérés comme non hypertendus, permet de diminuer tout à la fois : le risque d'événements macro- et microvasculaire , la mortalité totale, et la mortalité cardiovasculaire.

QUEL OBJECTIF TENSIONNEL ET QUELLE CLASSE D'ANTIHYPERTENSEUR ?

La plupart des sociétés savantes, qu'elles soient américaines (JNC , ASH), européennes (NICE, ESH/ESC) ou françaises (Société Française d'Hypertension) ont relevé la valeur cible de PA chez les diabétiques de 130/80 mmHg à 140/85 mmHg ou le plus souvent 140/90 mmHg en raison :

- d'études observationnelles montrant une courbe en J entre PA et complications cardiovasculaires avec excès de risque pour les PA les plus basses
- de l'absence de preuves concluantes du lower is better dans les études randomisées, et notamment dans l'essai ACCORD-Blood Pressure .

Sa prise en charge optimale est un objectif majeur dans l'optique de la protection cardiovasculaire chez ces patients. A l'aire de la personnalisation des traitements quel objectif tensionnel chez le diabétique type 2 < 130/80 ou < 140/90 mmHg ? Comme pour le contrôle glycémique et la valeur cible d'HbA1c, les objectifs tensionnel doivent aujourd'hui être individualisés chez le patient diabétique, avec sans doute un intérêt à aller vers les valeurs basses pour la majorité des patients mais à res-

ter plus prudent pour les patients les plus fragiles ou présentant des complications vasculaires avancées. C'est le sens des toutes dernières recommandations de l'ESC de 2018 préconisant un objectif < 140/85 mmHg pour la majorité des patients et <130/80 mmHg pour les patients les plus jeunes et à risque cardiovasculaire élevé.
Cinq grandes classes de médicaments sont préconisées pour le traitement de routine de l'HTA : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2), les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques.
Chez le diabétique, le traitement antihypertenseur reste encore un pilier majeur de l'amélioration du pronostic des patients diabétiques. La prévention de l'aggravation des complications cardiaques et rénales positionne les bloqueurs du SRAA en première ligne. En l'absence de ces complications, le bénéfice apporté par cette classe par rapport aux autres paraît plus modeste. Néanmoins , on peut les positionner comme la classe de première intention dans le diabète. Une bithérapie est nécessaire souvent d'emblé en incluant un inhibiteur calcique , c'est d'ailleurs une des nouveautés des dernières recommendations de l'ESC 2018.Le diurétique constituera l'ajout de la trithérapie. La place des bêtabloquants s'est réduite, mais il n'y a pas d'obstacle à leur utilisation dans le diabète surtout avec les représentants de dernière génération, plus favorables sur le plan métabolique. Le risque d'augmenter le risque d'hypoglycémie et de masquer les signes de celle ci leur a été associé.

Y A –T- IL UN RISQUE À TROP ABAISSER LA TENSION ARTÉRIELLE CHEZ LE DIABÉTIQUE ?

L'étude SPRINT avait montré qu'abaisser plus fortement la tension artérielle chez les patients à risques paraissait bénéfique, mais les patients concernés par cette étude n'étaient pas diabétiques. Une revue complète des essais randomisés et une méta-analyse ont été effectuées par deux chercheurs suédois et publiées en février 2016 dans le BMJ.L'analyse des 49 essais répondant à ces critères et incluant plus de 70 000 participants, la plupart diabétiques de type 2, confirme que l'abaissement tensionnel est associé à une réduction de la mortalité, de la survenue d'infarctus, d'AVC et d'insuffisance rénale terminale. Mais cet effet bénéfique s'annulerait, et même s'inverserait (augmentation de la mortalité et des risques cardiovasculaires) lorsque la tension artérielle systolique initiale est inférieure à 140 mmHg, d'où une nécessaire prudence dans l'instauration et la surveillance d'un traitement hypertenseur chez ces patients.
Bénéfices constatés si la tension artérielle systolique de départ est supérieure à 140 mmHg : Lorsque la tension artérielle systolique (TAS) est supérieure à 150 mmHg, l'ajout d'un traitement antihypertenseur (ou d'un antihypertenseur supplémentaire) est associé à une réduction du risque de mortalité toutes causes confondues (Risque Relatif 0,89 ; Intervalle de Confiance à 95% , mais aussi de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,75 ; IC 95%), le risque d'infarctus du myocarde (RR 0,74 ; IC 95%), d'accidents vasculaires cérébraux (RR 0,77 ; IC 95%) et d''insuffisance rénale terminale (RR 0,82 ; IC 95%).
Lorsque la TAS se situe entre 140 et 150 mmHg, l'ajout d'un antihypertenseur (ou d'un antihypertenseur supplémentaire) est associé à une réduction du risque de mortalité toutes causes confondues (RR 0,87 ; IC 95%), d'infarctus du myocarde (RR 0,84 ; IC 95%) et dl'insuffisance cardiaque (RR 0,80, IC 95%).
Si la tension systolique de départ est inférieure à 140 mmHG, l'ajout d'un antihypertenseur paraît risquée : Lorsque la TAS est inférieure à 140 mmHg, l'ajout d'un autre antihypertenseur est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire (RR 1,15 ; IC 95%) ainsi qu'une légère augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues (RR 1,05 ; IC 95%).
Ces résultats confirment l'intérêt du traitement antihypertenseur pour diminuer la mortalité et la morbidité cardiovasculaire chez les personnes atteintes de diabète de type 2 si la TAS initiale est supérieure à 140 mmHg. Lorsque la TAS initiale est inférieure à 140 mmHg, et surtout lorsqu'un second traitement antihypertenseur est associé, le risque de décès cardiovasculaire est accru et aucun bénéfice n'est alors observé.
Les auteurs expliquent ce surrisque par la rigidification des artères des patients diabétiques de type 2 : en raison de cette rigidification, abaisser la TA sous 140 mmHG diminuerait la perfusion cardiaque et cérébrale.

CONCLUSION

La prévalence du diabète est alarmante, de meme celle de l'HTA, les complications cardiovasculaires liées à l'association de ces deux maladies sont également fréquentes et accelère de facon notable le cours évolutif des complications micro et macrovasculaires.
Le diagnostic de l'HTA qui peut être masquée dans pas mal de cas chez le diabétique doit être précoce et la prise en charge rigoureuse. L'évaluation et le traitement des autres facteurs de risque doivent être de mise. Les règles de modification de style de vie restent la pièrre angulaire de la prise en charge du diabètique de type 2 sur le plan tensionnel et métabolique.
Sur le plan traitement pharmacologique, la priorité reste donnée au bloqueurs du système rénine angiotensine.■

BIBLIOGRAPHIE

1- A.Chibane, L'HTA chez le diabétique de type 2 Le fascicule de la santé » N11 / 2008
2- The SPRINT Research Group. «A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control ». NEJM, 9 novembre 2015Journal Of the American College of Cardiology 6 October 2015 JACC.2015.07.059
3- Brunström M, Carlberg B. « Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. » BMJ. Feb 24 2016 ; 352 : i717.
4 - A.Chibane , Prise en charge de L'HTA chez le diabétique.Le fascicule de la santé » N5 / 2006
5- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. « Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. » JAMA 2015 ; 313 : 603-15.
6- L. Ben Salem Hachmi, R. Bouguerra, O. Maatki, H. Smadhi, Z. Turki, S. Hraoui et C. Ben SlamaBlood : hypertension and insulin therapy in type 2 diabetes Archives des maladies du cœur et des vaisseaux
7- Recommandation ESC 2018 sur l'HTA

Le syndrome coronarien aigu chez le patient diabétique

F. Menzou , A . Chibane
Service de médecine interne et de cardiologie.
CHU Douéra - Alger

INTRODUCTION

Le diabète sucré est une pandémie à croissance rapide affectant plus de 350 millions de patients partout dans le monde [1].
Environ 1,8 million de personnes sont atteintes de diabète en Algérie, avec une prévalence nationale du diabète établie à 6,9%, selon les données du nouveau rapport 2017 de la Fédération internationale du diabète (FID).
Dans le détail, la marge d'incertitude statistique pour les personnes atteintes de diabète en Algérie s'établit entre 1,25 et 2,45 millions, correspondant à un taux de prévalence nationale compris entre 4,9 et 9,5%. [2]
En outre, le diabète est l'un des principaux facteurs de risque pour maladie coronarienne, puisque plus de 40% des patients avec syndrome coronarien aigu (SCA) ont un diabète [2,3].
Les patients diabétiques atteints d'un SCA souffrent d'une mortalité accru, car ils sont prédisposés à un état prothrombotique et proinflammatoire pouvant entraîner la rupture de la plaque.

PARTICULARITÉ DU SCA AU COURS DU DIABÈTE

La mortalité chez les patients atteints de SCA est deux fois plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques [4], les diabétiques non diagnostiqués et les patients avec une intolérance au glucose ont une augmentation de la mortalité à 30 jours après un SCA par rapport aux non diabétiques [5].
Des études de longue durée chez les patients diabétiques atteints de SCA ont montrés une augmentation de 1.8 fois de l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et de 1.4 fois plus d'infarctus du myocarde après 2 ans de suivi que les non diabétiques [6].
La présence d'un diabète augmente de 70 % le risque de décès à 1 an dans le syndrome coronarien aigu (SCA) ST+ et de 20 % dans le SCA ST-.
Sur le plan clinique, les formes atypiques de siège épigastrique avec une intensité variable et des signes accompagnateurs digestifs (nausées, vomissement) sont fréquents chez le diabétique.
Spécifiquement les diabétiques atteints de SCA avec surélévation du segment ST comparés aux non diabétiques reçoivent généralement une reperfusion tardive et présentent plus d'instabilité hémodynamique et de comorbidités associées [7]. Le taux de récidive d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébrale (AVC) est inférieur chez les patients après angioplastie primaire.
Les diabétiques atteints de SCA ont un début tardif de reperfusion, un temps d'ischémie plus long et un début retard du traitement en raison de l'atypie des symptômes [7].
Ils sont plus susceptibles de développer des complications telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'hémorragie majeure [8].

PARTICULARITÉ DE L'ATTEINTE CORONARIENNE CHEZ LE DIABÉTIQUE

Les diabétiques représentent 15 à 20 % des patients subissant une revascularisation myocardique. Le profil anatomique de la coronaropathie chez les patients atteints de diabète influence clairement leur pronostic et leur réponse à la revascularisation.
Des études angiographiques ont montré que les diabétiques sont plus susceptibles d'avoir une maladie plus large de la tige principale et des vaisseaux multiples avec une maladie plus diffuse impliquant les plus petits vaisseaux. De plus, ces patients présentent une charge athérosclérotique plus importante et un nombre accru de lipides, des plaques riches qui ont tendance à se rompre,

alors que celles présentant un angor instable ont davantage de plaques fissurées et de thrombus intracoronaire et contribue de manière significative à la réduction de la région luminale et du flux coronarien.

STRATÉGIE DE REPERFUSION CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Du point de vue thérapeutique, les patients diabétiques comparés aux patients non diabétiques, présentent une réponse antiplaquettaire réduite et des résultats moins favorables après revascularisation interventionnelle (PCI) et chirurgicale (CABG) [9].

Spécifiquement la thérapie de reperfusion chez les patients diabétiques avec atteinte multitronculaire reste incertaine en raison d'absence d'études randomisées comparant différentes stratégies. Les meilleurs résultats ont été obtenus en comparant PCI et CABG chez les patients atteints de maladie coronaire stable multitronculaire.

La sélection de la stratégie de reperfusion chez les patients diabétiques serait basée sur de nombreux facteurs tels que l'évaluation de l'état clinique (instabilité hémodynamique / électrique, ischémie en cours ou résiduelle….), l'évaluation échocardiographique de la fonction VG, les pressions de remplissage, la fonction VD, la cinétique globale et segmentaire et la pression artérielle pulmonaire systolique ; les données angiographiques ;l'évaluation de l'accessibilité aux lésions coronariennes complexes pendant l'angioplastie et aux anastomoses distaux lors du pontage aortocoronarien, enfin les autres comorbidités [10].

En outre divers scores d'évaluation des lésions coronaires et de prédiction du risque de mortalité après une chirurgie comme SYNTAX et EUROSCORE II sont utilisés pour la prise de décision de revascularisation [11].

La présence d'un diabète doit faire privilégier une stratégie invasive dans le SCA ST, le bénéfice étant plus important que chez les patients non diabétiques. La coronarographie sera réalisée dans les 24 premières heures chez les patients à haut risque, avec score de GRACE supérieur à 140 (élévation de la troponine, sous décalage de ST). Elle peut être réalisée dans les 72 premières heures chez les diabétiques à plus faible risque [12].

Dans l'étude FRISC II, la stratégie invasive diminue en valeur absolue le risque de décès infarctus à 1 an de 9,3 % chez les diabétiques avec SCA ST-, 3 fois plus que chez les non diabétiques (3,1 % de diminution du risque à 1 an). Dans l'étude TACTICS-TIMI 18, la stratégie invasive permet chez les diabétiques une réduction du risque de décès infarctus nouvelle hospitalisation pour SCA à 6 mois de 7,6 % en valeur absolue (vs 1,8 % chez le non diabétique). Parmi les 3 488 patients coronariens d'Euro Heart Survey, un tiers d'entre eux étaient diabétiques, et deux tiers présentaient un SCA. Aucun bénéfice de la revascularisation n'était retrouvé chez les non diabétiques. A l'inverse, la revascularisation diminuait la mortalité à 1 an chez les diabétiques (5,7% vs 8,6%) en l'absence de revascularisation), ainsi que le taux de décès, infarctus et accident vasculaire cérébral (9,9 % vs 16,9 % en l'absence de revascularisation). En l'absence de contre-indication extracardiaque liée au terrain, une stratégie invasive en vue d'une revascularisation est donc recommandée chez tous les diabétiques présentant un SCA [12].

Le choix de la stratégie la plus appropriée pour revasculariser les patients à haut risque est crucial pour améliorer les résultats cliniques.

Plusieurs études, essais randomisés et méta-analyses ont comparé les résultats à court et à long terme après un pontage coronarien (PAC) et une intervention coronaire percutanée (ICP) chez des patients diabétiques atteints de coronaropathie.

L'étude CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) conclue au non infériorité de l'angioplastie coronaire par rapport au pontage aortocoronaire chez le coronarien diabétique après cinq années de suivi [13].

Dans l'étude FREEDOM : À 5 ans, la différence absolue entre le taux de résultat principal du groupe PCI et celui du groupe des PAC était similaire dans les trois sous-groupes du score SYNTAX [22]. L'utilisation de stents bio-résorbables reste une alternative de choix chez le patient diabétique surtout avec un diamètre d'un vaisseau < 2,5 mm [14].

Les lignes directrices de pratique pour le traitement des SCA proposent les mêmes stratégies thérapeutiques chez les patients diabétiques et non diabétiques. En présence d'un SCA sans sus décalage du segment ST, les stratégies effractives précoces avec revascularisation, si possible procurent aux patients diabétiques une réduction de la mortalité et des récidives ischémiques (période de suivi allant jusqu'à 5 ans) égale ou supérieure à celle obtenue au sein de la population générale. Les lignes directrices de l'ACC/ AHA en matière de SCA sans sus-décalage du segment ST recommandent de favoriser les stratégies effractives précoces plutôt que les stratégies effractives sélectives (traditionnelles).

Chez les diabétiques ayant subi un SCA sans sus-décalage du segment ST, qui sont atteints d'une maladie multivasculaire et pour lesquels une revascularisation est indiquée, le pontage aortocoronarien avec artère mammaire interne pourrait procurer des bienfaits supérieurs à ceux de l'angioplastie. Une angioplastie (avec endoprothèse imprégnée d'un médicament si possible) peu néanmoins convenir chez les patients dont l'affection est moins étendue (un seul vaisseau atteint) [15].

En présence d'un SCA avec élévation du segment ST, une stratégie de reperfusion immédiate (au moyen d'une fibrinolyse ou d'une angioplastie primaire) procure des bienfaits similaires chez les patients diabétiques et non diabétiques.

Comparativement à la fibrinolyse, les angioplasties primaires procurent des bienfaits supérieurs chez les diabétiques, et d'une manière similaire à ce qui est observé chez les non-diabétiques. Il faut toutefois procéder à une fibrinolyse si l'ICP ne peut être administrée en temps opportun. Les hémorragies oculaires chez les patients présentant une rétinopathie diabétique sont extrêmement rares et ne doivent pas limiter le recours à la fibrinolyse dans les cas où elle est indiquée [16].

TRAITEMENT ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

Concernant le traitement antiagrégant plaquettaire, il doit être le même chez les patients diabétiques et non diabétiques (mêmes médicaments et mêmes doses).
Cependant, les nouveaux inhibiteurs du P2Y12, le prasugrel et le ticagrelor semblent supérieurs par rapport au clopidogrel chez les patients diabétiques atteints de SCA dans les études TRITON-TIMI 38 et PLATO [17].
Les anti-GPIIBIIIA ont montrés une réduction de la mortalité chez les diabétiques avec SCA sans surélévation du segment ST mais leur rôle devrait être plus élucidé.
Les antiplaquettaires tels que les thiénopyridines sont moins souvent utilisés chez les patients diabétiques que les non-diabétiques
Le traitement antiplaquettaire réduit le risque d'événements graves et de décès chez le diabétique après un SCA, bien que le risque résiduel peut être attribué à une mauvaise observance, une inhibition variable et aux voies multiples d'activation des plaquettes ou à une réponse sous optimale à l'aspirine qui est appelée résistance à l'aspirine.
Le diabète multiplie par 2 à 3 le risque de thrombose de stent comparé au non diabétique. Ce risque accru de thrombose doit inciter à utiliser le prasugrel ou le ticagrelor associé à l'aspirine chez le diabétique avec syndrome coronarien aigu. Dans TRITON-TIMI 38 (angioplastie pour syndrome coronarien aigu), le prasugrel diminue à 15 mois le risque cumulé de décès cardiaque infarctus, accident vasculaire cérébral (9,9 % sous prasugrel vs 12,1 % sous clopidogrel). Le bénéfice est deux fois plus important chez le diabétique que chez le non diabétique (30 % de réduction d'événement avec le prasugrel chez le diabétique vs 14 % chez le non diabétique).
Dans le sous-groupe prédéfini des 4 662 patients diabétiques avec syndrome coronarien aigu de l'étude PLATO, comparant ticagrelor et clopidogrel, le ticagrelor diminue de 18 % le risque de décès et de 35 % le risque de thrombose de stent.
En l'absence d'étude spécifique chez le coronarien stable, l'utilisation du ticagrelor ou du prasugrel reste « off label » chez le diabétique revascularisé par angioplastie pour angor stable.

RÉSISTANCE À L'ASPIRINE

Sa prévalence diffère largement en raison des doses utilisées, elle est plus importante chez les obèses et lorsque le métabolisme glucidique est perturbé [18].
Une absorption insuffisante est une cause potentielle de l'absence de réponse de l'aspirine, une absorption retardée ou réduite peut être plus courante et la réponse inhibitrice plaquettaire plus variable pour l'aspirine à enrobage entérique que pour l'aspirine à libération immédiate [19].
La résistance clinique à l'aspirine est définie par toute récidive de la maladie athérothrombotique chez un patient sous aspirine. Bien évidemment, cette définition est très large car les causes sont multifactorielles. Les tests d'agrégation plaquettaire, réalisés dans certains centres experts, mesurant l'incapacité de l'aspirine à inhiber la production de thromboxane A2 par les plaquettes, permettent de mieux appréhender cette résistance à l'aspirine.
Le diabète est un facteur de risque majeur de résistance à l'aspirine.
Chez les patients coronariens diabétiques avec un des critères suivants (tabagisme actif, taux de plaquettes > 270 g/l, syndrome inflammatoire), la résistance biologique peut atteindre 40 %. Cela pourrait expliquer les résultats négatifs des études de prévention des événements ischémiques chez les patients diabétiques avec artériopathie comme dans l'étude POPADAD.
En pratique, pour le clinicien, tout nouvel événement thrombotique chez un patient sous aspirine doit faire suspecter une résistance à l'aspirine.
Les problèmes d'observance et la compétition avec les anti-inflammatoires doivent être systématiquement recherchés.
Chez certains patients, notamment ceux présentant un syndrome inflammatoire une AOMI et/ou un diabète, l'aspirine est souvent en défaut. La durée de l'effet biologique de l'aspirine a été surestimée dans ces populations.
La présence d'un turnover plaquettaire accéléré ne permet pas à une seule dose journalière d'aspirine d'exercer son effet pharmacodynamique antiplaquettaire.
Ceci pourrait conduire à l'avenir à proposer d'augmenter le nombre de prises quotidiennes d'aspirine, mais aucune preuve clinique n'existe actuellement et les études sont en cours [20].

CONCLUSION

Si tous les coronariens diabétiques doivent bénéficier d'une correction intensive des facteurs de risque cardio-vasculaire, l'indication et le choix du mode de revascularisation dépend de nombreux paramètres incluant la situation clinique, l'anatomie coronaire, les facteurs liés au patient et les comorbidités.
Tous les patients avec diabète et SCA doivent recevoir les mêmes traitements que ceux recommandés chez les patients non diabétiques avec SCA, car ils procurent des bienfaits équivalents.
Parallèlement au traitement médical, les patients diabétiques atteints d'un SCA bénéficient de préférence d'une angioplastie primaire par rapport à la fibrinolyse, cependant, avec les progrès des techniques de reperfusion, la stratégie optimale reste à déterminer.
Chez les patients avec diabète et un SCA avec sus-décalage du segment ST, la présence d'une rétinopathie ne devrait pas être une contre-indication à la fibrinolyse
Les personnes diabétiques peuvent ne pas être simplement un groupe à haut risque, mais peuvent en réalité constituer une population fondamentalement différente, nécessitant des essais cliniques spécifiques et des schémas de traitement individualisés.■

BIBLIOGRAPHIE

1- Van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE,Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Cardiac Rehabil Exerc Physiol. May 2010; 17:S3eS8.

2- Tillin T, Hughes AD, Mayet J, et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited), a prospective population- based study. J Am Coll Cardiol. Apr 30 2013; 61(17):1777 e 1786.

3. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. Am Heart J. Oct 2014; 168(4), 466 e 470 e 461.

4- O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non- ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardio. Jul 10 2012; 60(2):106 e 111.

5- Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am Heart J. Jun2013; 165(6), 918 e 925e912.

6- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non- Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. Circulation. Aug 29 2000;102(9):1014 e 1019.

7- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet. Jun 22 2002; 359(9324):2140e214.

8- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of unstable angina patients Suppress A Dverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. Circulation. Apr 14 2009; 119 (14):1873e1882.

9- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation. Feb 22 2011; 123(7): 798e813.

10- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies formultivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl. J Med. Dec 20 2012; 367(25):2375e2384.

11- Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. Eur Heart J. Nov 2011; 32(22):2748e2757.

12- ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. www.escardio.org/guidelines. Eur Heart J 2014; 35:2541-619.

13- Kapur, R.J. Hall, I.S. Malik, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial J Am Col Cardiol, 55 (2010), pp. 432-440.

14- Efficacy and Safety of the Absorb Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold for Treatment of Patients With Diabetes Mellitus Results of the Absorb Diabetic Substudy Dean J. Kereiakes, MD,a Stephen G. Ellis, MD,b Takeshi Kimura, MD,c Alexandre Abizaid, MD, PHD,d Weiying Zhao, MD, PHD,e Susan Veldhof, RN,e Minh-Thien Vu, MS,e Zhen Zhang, PHD,e Yoshinobu Onuma, MD, PHD,f Bernard Chevalier, MD,g Patrick W. Serruys, MD, PHD,h Gregg W. Stone, MDi,j

15- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology, the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association for Percutaneous Cardiovascular Intervention, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010;31:2501e55

16- Timmer JR, Van Der Horst ICC, et al. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2005; 95:1375e7.

17- James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J. Dec 2010; 31(24):3006e3016

18- Aspirin Resistance in Patients With Type 2 DM, Jun 21, 2017, Manan Pareek, MD, PhD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH, FACC.

19- Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation 2013; 127:377-85.

20- La résistance à l'aspirine chez le coronarien : comment le clinicien fait-il son diagnostic ? J.-G. DILLINGER, P. HENRY, Hopital Lariboisière, Paris.

Syndrome métabolique, diabète et risque cardiovasculaire

A. Mammeri (*amel.mammeri@yahoo.fr)*
, R. Guermaz, M. Brouri, A. Tebaibia
Service de médecine interne, EPH EL BIAR

INTRODUCTION

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde ; elles provoquent plus de décès que toute autre cause de mortalité. En 2012, 17,5 millions de personnes en sont mortes, soit 30% de l'ensemble des décès dans le monde. Les pays à revenus faibles ou intermédiaires sont touchés de manière disproportionnée puisque on y recense plus de 80% des décès dus aux maladies cardiovasculaires. D'ici 2030, près de 23,6 millions de personnes mourront de cardiopathies et d'accidents vasculaires cérébraux [1].

Ces maladies sont causées principalement par l'athérothrombose. La formation d'un thrombus, constitué d'agrégats plaquettaires consolidés par un réseau de fibrine, peut obstruer totalement une artère dont la lumière a été progressivement rétrécie par des dépôts lipidiques. Ainsi, l'hyper activation plaquettaire et les dyslipoprotéinémies, associées au stress oxydant, sont directement liées à une augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, notamment au cours du diabète de type 2 et du syndrome métabolique (SM).

Le diabète de type 2 est en constante augmentation dans le monde. Les projections pour 2030 sont impressionnantes, avec environ 440 millions de diabétiques. Les incidences les plus élevées sont attendues en Amérique latine, en Afrique et en Asie [2]. Si les spécialistes le considèrent comme un fardeau financier et social pour les pays industrialisés, il l'est certainement beaucoup plus pour les pays en voie de développement.

Plusieurs théories tentent actuellement d'expliquer cette pandémie du diabète. La théorie dominante propose que le manque d'activité physique, avec une alimentation plus riche en graisses et en hydrates de carbone, soient la cause principale [3].

Le prédiabète et le diabète de type 2 sont des manifestations d'un trouble sous-jacent beaucoup plus vaste, très courant et ayant de multiples facettes, caractérisé par une constellation d'anomalies métaboliques et vasculaires, c'est le syndrome métabolique. L'intérêt croissant porté à ce syndrome provient à la fois du fait qu'il prédispose au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires ischémiques [4-5]. Sa fréquence et sa gravité en font un problème majeur de santé publique.

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE : HISTORIQUE D'UNE DÉFINITION

Le SM est un concept clinique utilisé pour décrire un groupe de facteurs de risque cardiovasculaire survenant chez un sujet pour des raisons autres qu'uniquement le hasard. Sa prévalence élevée, variable d'une population à une autre, est expliquée par une sédentarité croissante et une épidémie d'obésité et de diabète dans le monde [6].

L'histoire du SM a débuté il y a près de 100 ans. Déjà dans les années 20, les premières publications suédoises décrivent le « syndrome hypertension-hyperglycémie-hyperuricémie », puis, apparaissent dans les années 30 et 40 la notion d'insulinorésistance et le rôle de la répartition inégale de la masse adipeuse. En 1947, Vague décrit le lien entre l'obésité androïde et le développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose [7-8]. Les années 80, sous l'égide de Reaven [9] voient apparaître le concept de « syndrome X » avec la prise en compte parallèle d'anomalies biologiques (hyperinsulinisme, hyperglycémie, intolérance au glucose, taux élevé de VLDL-triglycérides, taux faible de HDL-cholestérol) et d'hypertension artérielle.

Ce syndrome a progressivement évolué avec la prise de conscience que ces anomalies avaient la particularité d'être interconnectées, et que la présence d'une ou plusieurs d'entre elles était plus ou moins prédictives des autres [5].

Plusieurs définitions de ce syndrome ont été proposées entre 1998 et 2009 ; toutes prennent en compte l'insulinorésistance et son corollaire, l'hyperglycémie, le surpoids, l'hypertriglycéridémie, la baisse du HDL-cholestérol et l'hypertension artérielle.

Afin de faciliter son diagnostic, plusieurs groupes d'études ont établi des critères pour le définir. Après une démarche initiale de l'OMS en 1998 visant à définir le SM selon une approche physiopathologique qui reposait sur l'évaluation des marqueurs de l'insulinorésistance [10] , le NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) en 2001, modifié en 2004 [11-12] puis l'IDF (International Diabetes Foundation) en 2005 [13-14] et en 2009 [15] ont proposé une approche plutôt clinique, dans un but préventif, pour identifier les patients à risque de développer un diabète, une hypertension artérielle ou des maladies cardio-vasculaires. Ces critères sont les plus utilisés dans les études à travers le monde (Tableau 1).

La principale différence entre la définition NCEP-ATPIII et IDF porte sur l'obésité centrale ; ce choix semble être justifié par le lien fort entre les seuils choisis pour le tour de taille, le risque cardiovasculaire et les autres critères du SM.

Tableau 1 : Critères de définition du syndrome métabolique selon le NCEP-ATIII et l'IDF

	NCEP/ATPIII 2001	ATPIII 2004	IDF 2005	IDF/AHA/NHLBI 2009
	3 des 5 critères	3 des 5 critères	Tour de taille + 2 des 4 critères	3 des 5 critères
Tour de taille	≥102cm : H ≥ 88cm : F	102cm : H ≥ 88cm : F	Indispensable avec seuils ethno centrés ;origine européenne ≥94cm : H ≥ 80cm : F	seuils ethno-centrés, reprenant les seuils IDF 2005 pour les non européens et laissant le choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ ATPIII pour ceux d'origine européenne
TG élevés	>1.5g/l ou traitement	>1.5g/l ou traitement	>1.5g/l ou traitement	>1.5g/l ou traitement
HDLc bas	<0.40g/L : H <0.5g/l : F	<0.40g/L : H <0.5g/l : F	<0.40g/L : H <0.5g/l : F	<0.40g/L : H <0.5g/l : F
PA élevée	PAS≥ 130mmhg et/ ou PAD≥ 85mmhg ou traitement	PAS≥ 130mmhg et/ou PAD≥ 85mmhg ou traitement	PAS≥ 130mmhg et/ ou PAD≥ 90mmhg ou traitement	PAS≥ 130mmhg et/ou PAD≥ 85mmhg ou traitement
GAJ élevée	≥1.1g/l ou traitement	≥1g/l ou traitement	≥1g/l ou traitement	≥1g/l ou traitement

TG : triglycérides, HDLc :high density lipoprotein cholesterol, PA : pression artérielle, GAJ : glycémie à jeun

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

L'insulinorésistance

L'insuline est une hormone hypoglycémiante produite sous forme d'un précurseur, la pro-insuline, par les cellules β du pancréas. Elle joue un rôle dans un ensemble de mécanismes métaboliques, mais sa fonction principale est le contrôle de la capture et de l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques. Elle possède également un effet anti lipolytique au niveau des adipocytes. Lorsqu'un défaut d'action de l'insuline apparaît, il en résulte une hyper insulinémie à jeun pour maintenir une glycémie normale.

L'obésité favorise cette résistance à l'insuline ; les acides gras libres (AGL) sont libérés en abondance dans la circulation sanguine du tissu adipeux, et leur clairance est diminuée, entrainant une augmentation de leurs taux chez les obèses, avec pour conséquence une résistance à l'insuline des muscles squelettiques et du foie. L'augmentation de ces AGL induit paradoxalement une sécrétion compensatoire d'insuline ainsi qu'une diminution de sa clairance afin de maintenir une glycémie normale. Seuls les individus dont la compensation est insuffisante deviennent hyper glycémiques, ce qui expliquerait pourquoi tous les obèses insulinorésistants ne développent pas un diabète de type 2.

Le SM est la traduction de la résistance des tissus à l'action de l'insuline, qui est à l'origine d'une majoration du risque de diabète de type 2 et de morbi-mortalité cardiovasculaire. Les hypothèses physiopathologiques tentent d'expliquer le lien entre des facteurs de risque évoluant indépendamment les uns des autres et des facteurs liés entre eux par un mécanisme commun. L'adipocyte semble être au centre du processus aboutissant à l'expression clinique des différents désordres de ce syndrome. Le sujet obèse, de par sa plus grande masse adipeuse, sera prédisposé à une dysfonction sécrétoire de l'adipocyte [16] et une hyper activation plaquettaire [17]. Plusieurs gènes responsables du surpoids ont été identifiés [18-19]; cette prédisposition génétique, amplifiée par des facteurs environnementaux (alimentation hypercalorique riche en matière grasse et en sucres d'absorption rapide avec une activité physique insuffisante), peut expliquer la progression du SM parmi de nombreuses po-

pulations [20].
Cependant, il n'est pas certain que l'insulinorésistance soit la seule en cause dans l'installation du SM, ni qu'elle initie le processus ; d'autres éléments comme l'obésité viscérale et un état inflammatoire chronique peuvent être impliqués plus précocement qu'on ne le croyait. Cette implication est probablement modulée par des variations génétiques individuelles qui feront qu'un patient développera ou non une complication cardio métabolique [21]. Figure1

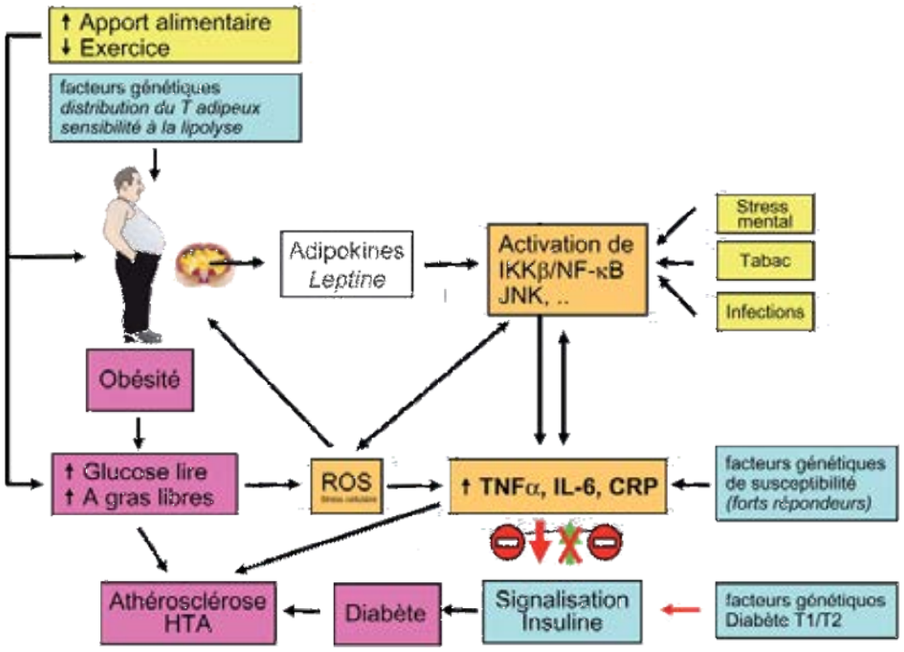


Figure 1. Physiopathologie du SM d'après D. Jullien modifié [21]

L'intolérance au glucose

La relation entre insulinorésistance et intolérance au glucose est bien connue. Pour maintenir une glycémie normale, l'organisme compense les défauts d'action de l'insuline par la modification de sa sécrétion et/ou de sa clairance, mais lorsque la sécrétion d'insuline commence à diminuer, il devient intolérant au glucose et des hyperglycémies apparaissent, notamment en périodes post-prandiales.
Au cours du SM, les patients prédiabètiques n'évoluent pas nécessairement vers le diabète car ils profiteraient des modifications portant sur les facteurs de risque cardiovasculaire.

SYNDROME MÉTABOLIQUE, PRÉDIABÈTE ET DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète est caractérisé par une altération de la vasodilatation endothélium- dépendante qui va faire le lit de plusieurs complications cardiovasculaires. Bien que l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle puissent toutes causer indépendamment un défaut similaire, des auteurs suggèrent que le dysfonctionnement endothélial pourrait être directement lié au syndrome d'insulinorésistance, qui précède généralement l'installation du diabète [22].
Le prédiabète, définit par une hyperglycémie à jeun (entre 1 g/l et 1,25 g/l) ou une réponse inadaptée à un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, HGPO (glycémie entre 1,40 g/l et 1,99 g/l deux heures après ingestion de 75 g de glucose), constitue le meilleur facteur prédictifs de survenue d'un diabète de type 2 (figure 2).
Au cours du syndrome métabolique, cette HGPO aurait un intérêt particulier chez les sujets euglycémiques (glycémie à jeun inférieure à 1 g/l) ou avec une hyperglycémie modérée à jeun, en identifiant un état d'intolérance au glucose ou encore un diabète méconnu.
Les liens entre le SM et le diabète de type 2 sont plus forts que ceux avec les troubles cardiovasculaires [23]. Le SM est un facteur prédisposant à la survenue d'un diabète de type 2, et la capacité à évaluer son risque d'apparition ne diffère pas selon les définitions (NCEP-ATPIII, OMS ou IDF) [24- 25- 26- 27]. Ainsi, le risque de présenter un diabète de type 2 est particulièrement élevé, en particulier chez les sujets présentant une obésité abdominale [28-29] et l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun à 1g / l dans les définitions améliore la prédiction du diabète [30].
Toutes ces données justifient une prise en charge globale centrée non seulement sur l'hyperglycémie, mais aussi sur les autres facteurs de risque associés, telles l'hypertension, la dyslipidémie et l'obésité abdominale, dans l'espoir de réduire significativement la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Diabetes test	***Normal***	***Prediabetes***	***Dianetes***
Hemoglobine A1c %	***<5,7***	***5,7-6,4***	***>6,5***
Fasting blood glucose, mg/dL	***<100***	***100 - 125***	***>125***
oral glucose tolerance, mg/dL	***<140***	***140 - 199***	***>199***

Figure2 : Critères de définition du diabète et du prédiabète [31]

SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PRESSION ARTÉRIELLE

Une pression artérielle élevée peut être induite par l'état d'insulinorésistance durant lequel l'effet vasodilatateur de l'insuline est perdu. Au niveau des cellules endothéliales, l'insuline augmente la production de monoxyde d'azote (NO) (principale substance vasodilatatrice de l'organisme) mais l'élévation des AGL empêche cette augmentation, entrainant une relative vasoconstriction [22].

Dans le rapport américain du JNC7 « The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure » [32], ainsi que dans les recommandations européennes des sociétés d'hypertension et de cardiologie [33], une pression artérielle optimale est définie par des chiffres au dessous de 120/80mmhg alors qu' une hypertension clinique est définie à partir de 140/90mmhg ; entre les deux catégories se définit soit une préhypertension pour les américains, soit une pression normale ou normale haute pour les européens (Tableau 2). Au cours du SM, le niveau tensionnel est considéré comme élevé à partir de 130/85mmhg selon les différentes définitions, ce qui nous fait considérer la préhypertension comme un état à risque accru de diabète et de morbi-mortalité cardiovasculaire dans ce contexte d'insulinorésistance [34].

Dans les études, la prévalence du SM est plus élevée chez les préhypertendus comparés aux normotendus, mais plus basse que chez les hypertendus [35]. Aussi, le SM est associé à la préhypertension dans une proportion nettement plus élevée que celle observée avec les normo tendus [36]. Gupta et al [37] ont déjà démontré que les individus à la fois préhypertendus et prédiabètiques étaient plus susceptibles d'être obèses et posséder des marqueurs élevés d'inflammation systémique ; ils avaient également des taux élevés de cholestérol total, de LDLc et de triglycérides, et des niveaux faibles de HDLc, quand on les comparait à ceux qui n'avaient ni prédiabète ni préhypertension.

Tableau 2 : Classification des niveaux de pression artérielle selon l'ESH/ESC 2013

Catégorie tensionnelle	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Optimale	<120	et	<80
Normale	120- 129	ou	80- 84
Normale haute	130- 139	ou	85 -89
HTA grade 1	140- 159	ou	90- 99
HTA grade 2	160- 179	ou	100- 109
HTA grade 3	≥180	ou	≥110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	<90

ESH : Européen society of hypertension ESC : Européen society of cardiology

SYNDROME MÉTABOLIQUE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Plusieurs méta analyses ont démontré que le SM est une situation qui entraîne une franche majoration du risque cardiovasculaire, probablement par accumulation du risque de chacun des facteurs qui le constituent, étant donné que les composantes de ce syndrome sont déjà des facteurs de risque cardiovasculaire bien connus [38-39].

Lakka et al [29] ont montré que les hommes d'âge moyen avec un SM avaient 4 fois plus de risque de mourir que les hommes sains, alors que dans l'étude de Sattar [40] les patients ayant 4 ou 5 composantes du SM avaient 4 fois plus de risque de développer des maladies coronariennes et 24 fois plus de risque de faire un diabète.

Chez les patients de plus de 50 ans de l'enquête américaine NHANES III [41], le risque de présenter une atteinte coronaire était multiplié par 2,07 pour les sujets ayant un SM selon la définition du NCEP-ATPIII. De même, dans la cohorte ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) qui a assuré le suivi de 12 000 sujets pendant une durée de 11 ans, le SM selon la même définition avait multiplié ce risque par 2 chez les femmes et par 1,46 chez les hommes. Le risque de cardiopathie ischémique augmentait avec le nombre de composants du SM jusqu'à un risque multiplié par 5,25 pour les femmes avec plus de 4 éléments du syndrome, et 2,23 pour les hommes dans la même situation. Les facteurs les plus impliqués étaient l'hypertension artérielle et un HDL-cholestérol bas [42].

Le risque cardio-vasculaire lié au SM est d'autant plus élevé qu'il existe des antécédents métaboliques. Ceci était retrouvé dans l'étude de 6 255 adultes issus de la cohorte américaine NHANES II (28 000 sujets suivis pendant 13,3 ± 3,8 ans) [43] où l'augmentation du risque était plus importante en cas de diabète préexistant. Pourtant, dans la méta analyse de Motillo [44] qui a démontré que le SM multipliait par 2 le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux, ce risque demeurait important même en l'absence de diabète.

Dans les études, la sensibilité et la spécificité des critères utilisés dans la définition NCEP-ATPIII restent inférieures à celles du score de Framingham pour évaluer le risque d'évènement coronarien à 10 ans; mais les statistiques s'inversent pour la prédiction de survenue d'un diabète [45]. Ceci peut s'expliquer par la non prise en compte par le NCEP-ATPIII de facteurs tels que le taux de cholestérol total et le tabagisme, mais, en revanche, par l'inclusion de l'obésité abdominale.

CONCLUSION

Le SM est, plus qu'une situation pathologique, un concept incluant de façon variable des anomalies métaboliques et vasculaires, dans un contexte d'inflammation infra clinique et d'insulinorésistance. Cette dernière pourrait rendre compte de l'association de tous les facteurs qui le constituent et dont la synergie majore considérablement le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, qu'il y ait ou pas un diabète associé.

Les définitions actuelles du SM en font un outil clinique facile, à la disposition des praticiens de la santé pour identifier les prédiabétiques avant l'installation du diabète, les préhypertendus avant l'apparition de l'hypertension, autant de sujets, qui dans ce contexte, sont à risque vasculaire élevé et pourraient bénéficier d'une prise en charge précoce et intégrée.

Au vu de la pandémie mondiale du diabète et de l'obésité, plus accentuée dans les pays émergents, inclure ce concept dans notre raisonnement clinique nous place comme acteurs principaux dans la lutte contre les maladies non transmissibles dans notre pays.■

BIBLIOGRAPHIE

1- https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/

2- Ruiz J and Egli M.Metabolic syndrome, diabetes mellitus and vulnerability. Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 2205-8

3- Baier LJ, Hanson RL. Genetic studies of the etiology of type 2 diabetes in Pima Indians : Hunting for pieces to a complicated puzzle. Diabetes 2004;53:1181-6

4- M.L. Hauhouot-Attoungbrea b, S.E. Yayoa, A. Ake-Edjemea and al. Does metabolic syndrome exist in Ivory Coast? Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008 (23) : 375—378

5- Boursier V. Le syndrome métabolique. J Mal Vasc 2006 ; 31 : 190-201

6- Zimmet P, Alberti KG and Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001;414:782-87

7- SARAFIDIS PA and NILSSON PM. The metabolic syndrome : a glance at its history. Hypertens, 2006 ; 24 : 621-6

8- LESLIE BR. Metabolic syndrome: historical perspectives. Am J Med Sci, 2005 ;330 : 264-8.

9- REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes,1988 ; 37:1595-607

10- World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/ 1999/ WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Accessed May 22, 2005

11- Expert Panel on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486–97

12- Grundy SM, Brewer HB Jr., Cleeman JI, Smith SC Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004;109:433– 8

13- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome–a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059–62

14- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the United States. Diabetes Care 2005; 28:2745–9

15- Alberti GK, Eckel RH, Grundy SM et coll. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640-45

16- Feve B, Bastard JP et Vidal H. Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. C R Biol 2006 ; 329 : 587- 97

17- Davì G, Guagnano MT, Ciabattoni G and al. Platelet activation in obese women. JAMA. 2002;288(16):2008-14

18- Herbert A, Gerry NP, McQueen MB and al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. Science 2006 ; 312 : 279-83

19- Verlaeten O, Casery C, Cavagna S, et al. Identification of Urop11, a novel leptin-modulated gene that is upregulated in the hypothalamus of mice with virus-induced obesity. J Mol Endocrinol 2007 ; 38 : 3-17

20. Zerifi R, Bahlous A, Marakchi O and al. Syndrome métabolique: physiopathologie et impact sur la lithogenèse. Ann Biol Clin, 2008 (66);1

21- Jullien D .Physiopathologie du syndrome métabolique. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 2008 (135) :243-248

22- Tooke JE and Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome.J Intern Med. 2000;247(4):425-31

23- D. Lameira, S. Lejeune, J.-J. Mourad. Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques. Annales de dermatologie (2008) 135, supplément 4, S249-S253

24- GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR and al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 2005 ; 112 : 2735-52

25- WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D and al. Prediction of coronary heart disease using Risk factor categories.Circulation, 1998 ;97: 1837-47

26- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L and al. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med, 2005 ;165 : 2644-50.

27- HANLEY AJG, KARTER AJ, WILLIAMS K et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation, 2005 ;112 : 3713-21

28- Hanley AJ, Karter AJ, Williams K and al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation 2005;112:3713-21

29. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA and al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288:2709-16

30. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K and al. Diabetes Care 26:3153–3159, 2003

31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care. 2013;36 (1):S11-66

32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR and al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560–72

33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension.J hypertens 2013; 31 :1281- 1357

34. Player MS, Mainous AG, Diaz VA, Everett CJ. Prehypertension and insulin resistance in a nationally representative adult population. J Clin Hypertens 2007;9:424–429

35. Cordero A, Laclaustra M, León M et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment: a Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry substudy. American Journal of Hypertension 2006;19(2):189–196

36. Kanauchi M, Kanauchi K, Hashimoto T and al. Metabolic syndrome and new category 'pre-hypertension' in a Japanese population. Curr Med Res Opin 2004 ;20(9):1365-1370

37. Gupta A K, Brashear M and Johnson W D. Coexisting prehypertension and prediabetes in healthy adults: a pathway for accelerated cardiovascular events. Hypertension Research 2011 ;34 :456–461

38. (Ford ES, Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care. 2005;28(11):2745-9)

39. Gami AS, Witt BJ, Howard DE and al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007;49(4):403-14

40. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003;108:414-9

41. ALEXANDER CM, LANDSMAN PB, TEUTSCH SM and al. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among nhanes iii participants age 50 years and older. Diabetes, 2003 ;52 : 1210-4

42. MCNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN CJ et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care, 2005 ;28 : 385-90.

43. MALIK S, WONG ND, FRANKLIN SS, KAMATH TV, L'ITALIEN GJ, PIO JR et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all-causes in United States adults. Circulation, 2004 ;110 : 1245-50

44- Mottillo et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. JACC 2010 (56) ;14)

45- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med, 2005;165 : 2644-50.

Prévention des lésions du pied diabétique

A. Khellaf, Z. Arbouche
Service d'endocrinologie diabétologie, CHU Benimessous

INTRODUCTION

Le pied diabétique est un problème majeur de santé publique comme l'attestent les données épidémiologiques. Les études les plus récentes estiment qu'une amputation au niveau des membres inférieurs est réalisée toutes les 20 secondes dans le monde chez un patient diabétique, et qu'une plaie mineure au niveau du pied est à l'origine de cette amputation dans 85% des cas. La prévention, difficile mais capitale pour éviter ces plaies, consiste surtout à éduquer les patients et leur entourage pour prendre soin de leurs pieds, elle doit impliquer tous les acteurs de santé concernés par la prise en charge des personnes atteintes de diabète (médecins spécialistes, généralistes, paramédicaux).

RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Facteurs pathologiques

La neuropathie diabétique : l'atteinte nerveuse chez le diabétique entraine une perte de la sensibilité tactile et douloureuse, le sujet ne perçoit plus les traumatismes et les agressions au niveau du pied (perte de la sensibilité de protection) comme une blessure par un corps étranger ou une chaussure mal adaptée.
La neuropathie entraine aussi des déformations du pied d'où l'apparition de points d'appuie pathologiques
Enfin, l'atteinte végétative s'accompagne d'une sécheresse au niveau des pieds, ce qui fragilise la peau et entraine l'apparition de fissurations.
L'artériopathie des membres inférieurs : fréquente en cas de diabète, en particulier s'il s'associe à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires. Elle entraine une ischémie distale, ce qui fragilise la peau et retarde la cicatrisation des plaies.
L'infection bactérienne : n'est pas une cause de plaie mais en complique parfois l'évolution et en aggrave le pronostic, constituant un facteur de risque à part entière d'amputation. Elle est favorisée par le déséquilibre glycémique qu'elle aggrave. Pour ce qui est des infections mycosiques, les intertrigos inter orteils constituent une porte d'entrée à des infections bactériennes parfois sévères.

Facteurs déclenchant : dans 95% des cas il existe un facteur déclenchant aux plaies du pied diabétique

Les facteurs déclenchant les plus fréquents sont
- des chaussures inadaptées aux déformations du pied (hallux valgus, orteils en griffe…) ;
- une hyperpression répétitive lors de la marche : l'ulcère siège alors souvent sur la plante du pied, en regard des têtes des métatarsiens, sous une zone d'hyperkératose qui se comporte comme un corps étranger blessant ;
- des ongles incarnés ;
- des mycoses interdigitales ;
- la présence de corps étrangers dans la chaussure,
- des soins inadaptés (chirurgie de salle de bain)
- des sources de chaleur et de froid non perçues ;
-la marche pieds nus.

MESURES PRÉVENTIVES

La prévention des lésions du pied diabétique consiste à lutter contre les différents facteurs pathologiques et d'éviter tout facteur déclenchant
Lutte contre les facteurs pathologiques : la première mesure préventive à mettre en place dés le diagnostic du diabète est la lutte contre tous les facteurs qui favorisent la survenue de la neuropathie, l'artériopathie et l'infection, à savoir : le déséquilibre glycémique, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le tabagisme.
Examen régulier des pieds lors de la consultation : les pieds des patients diabétiques doivent être systématiquement examinés lors des consultations à la recherche d'éventuels problèmes de pieds : points d'appui ou de frottement (cors, durillons, hyperkératose), mycoses entre les orteils, ongles épais et/ou incarnés ou mycosiques, sécheresse de la peau et présence de plaie. En effet, l'absence de symptômes ne signifie pas que les pieds sont sains : le patient peut avoir une neuropathie, une maladie vasculaire périphérique ou même un ulcère sans aucune plainte.

Hygiène des pieds : Le lavage des pieds dois être quotidien, avec de l'eau tiède (pas chaude) et du savon doux en contrôlant la température de l'eau avec le coude. Les bains de pied doivent être évités car ils assèchent la peau et entrainent une macération au niveau des plis. Après le lavage, les pieds doivent être soigneusement asséchés avec une serviette en coton, particulièrement entre les orteils en évitant les mouvements de scie.
Il est conseillé au patient d'examiner soigneusement ses pieds tous les jours et entre les orteils pour s'assurer de l'absence de coupures, fissures, ongles incarnés, ampoules, etc. Pour examiner le dessous des pieds, un miroir de poche peut être utilisé.
Les ongles doivent être coupés droits, au carré avec des ciseaux à bouts ronds puis les bords pointus limés avec une lime en carton, ils ne doivent pas être coupés courts.
Une crème hydratante de préférence adaptée au pied diabétique ou de la vaseline simple dois être appliquée sur les talons et le dessous des pieds mais pas entre les orteils.
En cas d'hyperkératose , une pierre ponce non agressive peu être utilisée juste après la douche. Il ne faut jamais utiliser de coricide, de pansement pour ampoule ou avoir recourt à des instruments tranchants (ciseaux, scalpels, lames de rasoir…).
Chaussage : Des chaussures inadaptées sont une cause majeure d'ulcération. Des chaussures adéquates devraient être utilisées à l'intérieur comme à l'extérieur et doivent être adaptées aux déformations du pied. Ceci est essentiel pour la prévention. Une attention particulière doit être apportée au choix des chaussures, en particulier en présence de déformations du pied. La chaussure doit être souple, pas trop serrée ni trop lâche et l'intérieur doit être de 1 à 2 cm plus long que le pied lui-même. La largeur intérieure doit être égale à la largeur du pied au niveau des articulations métatarso-phalangiennes et la hauteur doit laisser suffisamment d'espace pour les orteils. Le bon ajustement doit être évalué en position debout et de préférence en fin de journée. Les talons hauts doivent être évités.
Avant de se chausser, les chaussures doivent être inspectées à la main à la recherche d'un corps étranger.
Les chaussettes doivent être en coton (éviter les matières synthétiques), elles ne doivent pas serrer le pied ni faire un effet garrot sur la cheville. Elles doivent être changées quotidiennement.

Que faire en cas de lésion ?

Toute plaie, même non douloureuse, est une urgence.
Si une plaie est constatée par le patient, elle doit être nettoyée par de l'eau et du savon ou par un antiseptique non coloré (exemple : Hexamidine) puis recouverte par une compresse stérile et sèche.
Les antiseptiques colorés comme l'éosine ou la betadine pure ne doivent pas être utilisés.
Un facteur déclenchant doit être recherché et supprimé.
Le patient doit ensuite consulter le plus tôt possible son médecin traitant.

Quelques gestes à éviter

La marche pieds nus est à proscrire, même à la maison ou à la plage.
Il ne faut pas mettre de Henné sur les pieds, ça assèche la peau et ça empêche de voir les lésions et les rougeurs.
En cas de sensation de froid au niveau des pieds,
il ne faut jamais les exposer à un radiateur ou utiliser des bouilloires ou de l'eau chaude pour les réchauffer.

CONCLUSION

les mesures préventives pour les lésions du pied diabétique sont indispensables, simples à appliquer mais hélas trop souvent délaissées. Elles peuvent pourtant éviter des complications et des amputations encore trop fréquentes aux conséquences économiques, sociales et psychologiques lourdes.■

BIBLIOGRAPHIE

1- G. Ha Van et Al, Pied diabétique, EMC Endocrinologie Nutrition, Vol 15 ; N 4 ; Octobre 2018. 10-366-2-20.
2- Référentiel de bonne pratique pour la prévention et le traitement local des troubles trophiques podologiques chez les patients diabétiques à haut risque podologique Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2015 – Vol. 9
3- Recommandations pratiques quant à la prise en charge et la prévention du pied diabétique, émanant du groupe international de travail sur le pied diabétique, disponibles sur http://iwgdf.org
4- Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète, disponibles sur www.diabetes.ca

Diabète et voyage

A. Adimi, Z. Arbouche.
Service d'endocrinologie et de diabétologie,
CHU Beni-messous, Alger.

RÉSUMÉ

Lors du voyage, les changements des habitudes alimentaires, de l'activité physique ou encore le décalage horaire, peuvent impacter négativement sur le diabète, exposant le patient au risque d'hyper et d'hypoglycémie. Une préparation et une organisation préalable avec le médecin traitant sont les garants d'un voyage mené en toute sécurité. Le praticien doit prodiguer les conseils pratiques notamment sur Le transport du traitement, le matériel d'auto surveillance, les précautions à prendre durant un voyage en voiture ou en avion, et les modalités d' ajustement du traitement et de l'alimentation pendant le séjour, afin d'éviter toute complication.

***Mots clés** : Diabète, voyage, auto surveillance, hypoglycémie, alimentation, insuline.*

INTRODUCTION

Partir en voyage, est une chance de découvrir de nouveaux endroits, de nouvelles cultures, … et perdre un peu ses repères habituels. Le diabète n'est en aucune façon un obstacle infranchissable quel que soit le type de voyage, tout est une question d'organisation et de préparation.

COMMENT IMPACTE LE VOYAGE SUR LE DIABÈTE

Changement des habitudes alimentaires : On mange généralement plus que d'habitude en voyage, moins de légumes et de crudités, plus de féculents et d'aliments à index glycémiques élevés (gâteaux, boissons, glaces…) , entrainant ainsi des hyperglycémies,. L'ingestion d'aliments nouveaux ou exotiques peut également participer au déséquilibre du diabète d'autant que le patient ignore souvent leur index glycémique.

Changement dans l'activité physique : pendant les vacances, on peut avoir une activité physiques plus importante (marche soutenue, randonnée, natation…) qui ne font pas partie habituellement de notre quotidien, ce qui peut entrainer des hypoglycémies.

Changement des repères temporels : (décalage horaire, retard à une correspondance, file d'attente …), ce qui peut décaler la thérapeutique habituelle.

Enfin, les conditions climatiques : peuvent être très différentes de celles dans lesquelles évolue habituellement le patient (grand froid ou fortes chaleurs avec risque de déshydratation).

CONSULTATION DU MÉDECIN TRAITANT AVANT LE DÉPART

Cette consultation se fera au moins un mois avant le départ, elle a pour but d'évaluer l'équilibre glycémique du patient, de faire le point sur les éventuelles complications dégénératives , d'évaluer ses acquis en terme de gestion du diabète, de vérifier la nécessité d'une vaccination selon la destination prévue et de prescrire une ordonnance de médicaments, d'insuline, de seringues.. .Le praticien doit également renforcer l'éducation thérapeutique de son patient, et donner des conseils afin que le voyage se passe en toute sécurité.

TRANSPORT DE L'INSULINE ET DES MÉDICAMENTS PAR AVION

Si le voyage se fait par avion, le patient doit garder toujours son insuline sur lui et ne JAMAIS la mettre en soute vu qu'à ce niveau les températures sont souvent en dessous de zéro °C et donc l'insuline sera endommagée et si la valise est perdue, l'insuline le sera également !. L'American Diabètes Association recommande

aux patients diabétiques de garder un bagage à main en tout temps avec les éléments nécessaires, tels que:
• L'insuline et les seringues dont le patient aura besoin durant le voyage.
• lecteur glycémique (ainsi que des piles de rechange).
• d'autres médicaments ou de fournitures médicales, telles que le glucagon, les médicaments anti-diarrhéiques, antibiotique, antiémétique.
• carte d'identité et carte diabétique.
• En plus des médicaments et des dispositifs, mettre un pack de collation hermétique de sucre lent et rapide : fruits, boîte de jus, et du sucre afin de traiter l'hypoglycémie si elle se produit.

COMMENT GÉRER LE DIABÈTE DURANT LE VOYAGE

- Le patient doit vérifier sa glycémie avant le départ; si possible, programmer un départ juste après un petit déjeuner pris à l'heure habituelle.
Par précaution, réduire de 2 ou 4 unités la dose d'insuline du matin afin de maintenir le jour du départ une glycémie de sécurité.
- Si le voyage est en voiture, des pauses régulières sont recommandées (un arrêt de 10 minutes toutes les 2 heures est une bonne règle).
- Vérifiez plus fréquemment les glycémies capillaires; en dessous de 0,7 g/l, il faut prévoir la prise de sucre (le malade doit savoir gérer une hypoglycémie).
- boire régulièrement de l'eau fraîche s'il fait chaud (car risque de déshydratation).
- si le voyage s'effectue par avion, prévenir l'hôtesse du risqued'hypoglycémie.

DÉCALAGE HORAIRE

Si le décalage horaire est de moins de deux heures il n'y a pas lieu d'adapter le traitement insulinique, au-delà de 3 heures de décalage horaire cette adaptation est de mise. Une règle dans ce cas de figure est que si l'insuline prandiale peut être injectée comme habituellement il n'en est pas de même pour l'insuline basale.
Si le patient voyage vers l'ouest cela signifie un allongement de la journée et donc une moindre couverture par l'insuline basale par contre pour un voyage vers l'est il y a un raccourcissement de la journée avec un chevauchement de l'insuline basale.
Quel que soit le décalage horaire le sujet diabétique doit régulièrement contrôler sa glycémie
Lors d'un voyage d'est vers l'ouest l'interruption de la couverture par l'insuline basale doit être compensée par des injections de bolus d'insuline rapide et lorsque le patient arrive à destination il s'injecte la dose d'insuline basale en tenant compte de l'heure locale.
Pour un voyage de l'ouest vers l'est, il est conseillé de supprimer la première injection basale et ne reprendre le rythme habituel qu'après la deuxième injection d'insuline basale conformément à l'heure locale, dans cet intervalle injecter des bolus d'insuline rapide.

ALIMENTATION

Même si le patient est en vacance, il ne doit pas bouleverser ses habitudes alimentaires, il doit avoir des repas équilibrés:
- privilégier les légumes et crudités, avec un apport suffisant en sucre lent,
- faire attention aux excès de fruits sucrés, glaces, gâteaux…
- boire régulièrement de l'eau.
- Éviter les sodas et jus de fruits sucres.
- Les embarras digestifs sont très fréquents lors des voyages prévoir des anti diarrhéiques et des antiémétiques

CONSEILS GÉNÉRAUX

Chez les diabétiques les pieds doivent être surveillés quotidiennement, le risque d'amputation est plus élevé suite à une banale infection ou une blessure passée inaperçue. Il est recommandé de toujours porter des chaussures très confortables. Ne marcher jamais pieds nus, surtout sur la plage ou sur toutes autres surfaces exposées au soleil.

CONCLUSION

Le sujet diabétique comme toute personne indemne de diabète peut profiter pleinement de son voyage quel que soit sa destination.
Pour ce faire, le patient et son praticien doivent obier à certaines règles afin que le voyage soit un évènement parsemé de découverte en toute sécurité sans que la maladie diabétique ne vienne assombrir ces magnifiques moments.■

BIBLIOGRAPHIE

1- Pr Gerard slama., Revue ; Mieux vivre avec un diabète, Avril 2012.
2- American Diabetes Association 2014.
3- Guide Diabète et voyage, Fédération francophone des diabétiques.
4- Voyager avec le diabète, le guide définitif, fevrier 2010, site : http://www.medactiv.fr/.

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 100 unités d'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg).

Chaque stylo contient 3 ml de solution injectable, équivalent à 300 unités. L'insuline glulisine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans Escherichia coli. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable en stylo prérempli. Solution aqueuse, claire, incolore. 4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline. 4.2 Posologie et mode d'administration Posologie L'activité du produit est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Apidra et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (voir rubrique 5.1).

Apidra doit être utilisé dans des schémas qui l'associent soit à une insuline humaine d'action intermédiaire ou d'action prolongée soit à un analogue de l'insuline basale et peut être utilisé avec des hypoglycémiants oraux.La dose d'Apidra doit être ajustée individuellement. Populations particulières Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine sont généralement inchangées chez les patients insuffisants rénaux. Les besoins en insuline peuvent cependant être réduits en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Insuffisance hépatique Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Sujet âgé Les données pharmacocinétiques disponibles concernant les sujets âgés atteints de diabète sont limitées. Une altération de la fonction rénale peut provoquer une diminution des besoins en insuline.

Population pédiatrique Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans. Mode d'administration Voie sous-cutanée. Apidra doit être administré en injection sous-cutanée un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas ou en perfusion sous-cutanée continue par pompe.

Apidra doit être administré en injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse ou la région deltoïde ou par perfusion continue dans la paroi abdominale. Dans une même zone d'injection (abdomen, cuisse ou deltoïde), il convient de varier, d'une injection à l'autre, les sites d'injection et les sites de perfusion. Le taux d'absorption et, par conséquent, le début et la durée d'action peuvent être modifiés par le site d'injection, par l'exercice physique et par d'autres facteurs.

L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale entraîne une absorption légèrement plus rapide qu'à partir des autres sites d'injection (voir rubrique 5.2).

Il faut s'assurer de ne pas pénétrer dans un vaisseau sanguin. Après l'injection, il ne faut pas masser le site d'injection. Les patients doivent être éduqués sur les bonnes techniques d'injection. Mélange avec des insulines En cas d'administration par injection sous-cutanée, Apidra ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH. 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 répertoriés à la rubrique 6.1. Hypoglycémie. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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 (rapide, Neutral Protamine Hagedorn [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 des doses. Il peut être nécessaire d'adapter un traitement antidiabétique oral associé.

Hyperglycémie L'utilisation de doses inadaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez le diabétique insulino-dépendant, peuvent entraîner une hyperglycémie ou une acidocétose diabétique, situations qui sont potentiellement létales. Hypoglycémie Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc varier lorsque le schéma thérapeutique est modifié.Les circonstances qui peuvent modifier ou atténuer les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont l'ancienneté du diabète, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique, des médicaments tels que les bêta-bloquants ou le passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine. Un ajustement de dose peut aussi être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire. L'exercice physique réalisé immédiatement après un repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. La survenue d'une éventuelle hypoglycémie peut être plus précoce après une injection d'analogues d'action rapide qu'après une injection d'insuline humaine soluble. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner une perte de conscience, un coma ou la mort. Les besoins en insuline peuvent être modifiés au cours d'une maladie ou par des troubles émotionnels. Erreurs médicamenteuses Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action prolongée, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glulisine. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines. Excipients Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Apidra contient du métacrésol qui peut entraîner des réactions allergiques. Association d'Apidra avec la pioglitazone Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone a été 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 Apidra 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 chez les patients. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

Manipulation du stylo Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar. SoloStar doit être utilisé tel que recommandé dans ce mode d'emploi (voir rubrique 6.6).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Aucune étude concernant les interactions d'origine pharmacocinétique n'a été réalisée. Compte tenu des données empiriques disponibles sur des produits similaires, la survenue d'interactions d'origine pharmacocinétique cliniquement pertinentes est peu probable. Plusieurs substances influencent le métabolisme glucidique et peuvent nécessiter une adaptation de la posologie de l'insuline glulisine et une surveillance particulièrement rigoureuse. Les substances susceptibles de potentialiser l'activité hypoglycémiante et d'augmenter la sensibilité à l'hypoglycémie comprennent les médicaments antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylates et les sulfamides antibactériens. Les substances qui peuvent réduire l'activité hypoglycémiante comprennent les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les dérivés de la phénothiazine, la somatotropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple, épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les oestrogènes, les progestatifs (dans les contraceptifs oraux, par exemple), les inhibiteurs de protéase et les antipsychotiques atypiques (olanzapine et clozapine, par exemple). Les bêta-bloquants, la clonidine, les sels de lithium ou l'alcool peuvent potentialiser ou réduire l'activité hypoglycémiante de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie. De plus, sous l'influence de produits 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 Fécondité, grossesse et allaitement . Grossesse Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'insuline glulisine chez la femme enceinte.Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont révélé aucune différence entre l'insuline glulisine et l'insuline humaine en ce qui concerne la gestation, le développement embryonnaire/foetal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). La prudence s'impose lors de la prescription chez la femme enceinte. Une surveillance rigoureuse du contrôle glycémique est essentielle. En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon contrôle métabolique durant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer durant le premier trimestre et augmentent généralement durant le second et le troisième trimestre. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement. Allaitement On ne sait pas si l'insuline glulisine est excrétée dans le lait maternel, mais de façon générale l'insuline ne passe pas dans le lait maternel et n'est pas absorbée après administration orale.

Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement. Fécondité Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline glulisine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité. 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines La capacité de concentration et de réaction des patients peut être altérée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans les situations où ces facultés sont primordiales (la conduite automobile ou l'utilisation de machines, par exemple).
4.8 Effets indésirables Résumé du profil de tolérance
L'hypoglycémie, 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 listés ci-dessous, par classes de systèmes d'organes, dans un ordre décroissant en termes d'incidence (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, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets in désirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions au site d'injection Réactions d'hypersensibilité locale		Lipodystrophie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Réactions d'hypersensibilité systémique	

Description des effets indésirables susmentionnés Troubles du métabolisme et de la nutrition Les symptômes de l'hypoglycémie apparaissent en général subitement. Ils incluent sueurs froides, pâleur, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, épuisement ou faiblesse inhabituels, confusion, difficulté de concentration, somnolence, faim intense, troubles de la vision, céphalée, nausées et palpitations. L'hypoglycémie peut s'aggraver et entraîner une perte de la conscience et/ou des convulsions et peut conduire à une altération réversible ou non de la fonction cérébrale voire au décès.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, gonflement et démangeaison au point d'injection) peuvent survenir pendant le traitement avec l'insuline. Ces réactions sont en général transitoires et elles disparaissent normalement au cours du traitement. Une lipodystrophie peut apparaître au site d'injection si le changement du site d'injection dans une même zone d'injection n'est pas respecté.Troubles généraux et anomalies au site d'administration Les réactions d'hypersensibilité systémique peuvent se manifester par de l'urticaire, une oppression thoracique, une dyspnée, un eczéma allergique et un prurit. Les cas d'allergie généralisée grave, dont le choc

anaphylactique, peuvent engager le pronostic vital. 4.9 Surdosage S y m p t ô m e s Une hypoglycémie peut résulter d'un excès d'insuline par rapport à l'alimentation et à la dépense énergétique. Il n'existe aucune donnée spécifique disponible concernant le surdosage en insuline glulisine. Cependant, une hypoglycémie peut comporter différents stades. Prise en charge Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par ingestion de glucose ou de produits sucrés. Il est donc recommandé au patient diabétique de disposer en permanence de morceaux de sucres, bonbons, biscuits ou jus de fruit sucré. Les épisodes hypoglycémiques sévères, accompagnés d'une perte de connaissance, peuvent être traités par du glucagon (0,5 mg à 1 mg) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne spécifiquement formée, ou par du glucose administré par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans les 10 à 15 minutes, du glucose doit être administré par voie intraveineuse. Lors de la reprise de conscience, l'administration de glucides par voie orale est recommandée afin d'éviter une récidive. Après une injection de glucagon, le patient doit être suivi en milieu hospitalier afin d'identifier la raison de cette hypoglycémie sévère et de prévenir d'autres épisodes similaires.5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables, d'action rapide. Code ATC : A10AB06. Mécanisme d'action L'insuline glulisine est un analogue recombinant de l'insuline humaine, de puissance équivalente à l'insuline rapide humaine. L'insuline glulisine a un début d'action plus précoce et une durée d'action plus courte que l'insuline rapide humaine. L'insuline et ses analogues, comme l'insuline glulisine, régulent le métabolisme glucidique. Les insulines diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier par le muscle squelettique et par le tissu adipeux et en inhibant la production hépatique de glucose.L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines. Les études chez les volontaires sains et chez les patients diabétiques ont démontré que l'insuline glulisine a un début d'action plus précoce et une durée d'action plus courte que l'insuline rapide humaine lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée. Après injection sous-cutanée d'insuline glulisine, l'activité hypoglycémiante débute dans les 10-20 minutes. Les activités hypoglycémiantes de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont équipotentes en cas d'administration par voie intraveineuse. Une unité d'insuline glulisine est dotée de la même activité hypoglycémiante qu'une unité d'insuline rapide humaine. Effet dose Dans une étude avec 18 sujets masculins diabétiques de type 1 âgés de 21 à 50 ans, l'effet hypoglycémiant de l'insuline glulisine a été proportionnel à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques al lant de 0,075 à 0,15 unités/kg. A partir de doses de 0,3 unités/kg, comme avec l'insuline humaine, l'effet hypoglycémiant observé a été moindre que celui qui aurait été attendu si l'effet avait été proportionnel à la dose. L'effet de l'insuline glulisine est environ deux fois plus rapide que l'insuline rapide humaine et se termine deux heures plus tôt que l'insuline rapide humaine. Une étude de phase I chez des patients diabétiques de type 1 a évalué les profils hypoglycémiants de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine administrées par voie sous-cutanée à la dose de 0,15 unités/kg, à différents temps par rapport à un repas standard de 15 minutes. Les données ont montré que l'insuline glulisine administrée 2 minutes avant le repas assure un contrôle glycémique postprandial comparable à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes avant le repas. Administrée 2 minutes avant le repas, l'insuline glulisine assure un meilleur contrôle postprandial que l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes avant le repas. L'insuline glulisine administrée 15 minutes après le début du repas entraîne un contrôle glycémique comparable à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes avant le repas (voir figure 1).

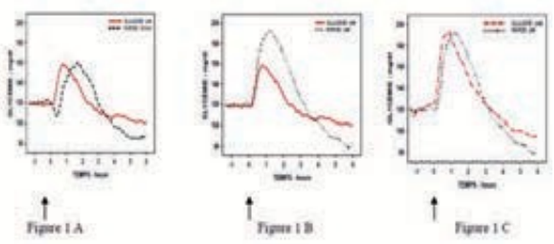


Figure 1 : Effet hypoglycémiant moyen sur 6 heures chez 20 patients diabétiques de type 1. Insuline glulisine administrée 2 minutes (GLULISINE pré) avant le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes (RAPIDE 30 min) avant le début du repas (figure 1A) et comparée à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes (RAPIDE pré) avant un repas (figure 1B). Insuline glulisine administrée 15 minutes (GLULISINE post) après le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes (RAPIDE pré) avant le début du repas (figure 1C). Sur l'axe des abscisses, le zéro (flèche) indique le début d'un repas de 15 minutes.Obésité Une étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine, l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine dans une population obèse a démontré que l'insuline glulisine conserve ses propriétés d'action rapide. Dans cette étude, le temps nécessaire pour atteindre 20 % de l'ASC [aire sous la courbe] totale et l'ASC (0-2h) représentant l'activité hypoglycémiante précoce ont été respectivement de 114 minutes et 427 mg/kg pour l'insuline glulisine, 121 minutes et 354 mg/kg pour l'insuline lispro, 150 minutes et 197 mg/kg pour l'insuline rapide humaine (voir figure 2).

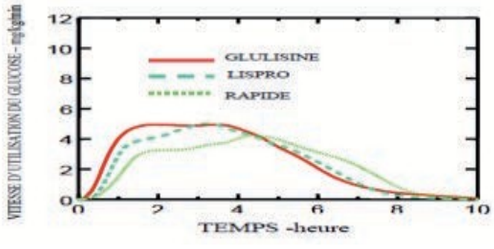


Figure 2 : Vitesse de perfusion du glucose après injection sous-cutanée de 0,3 unités/kg d'insuline glulisine

(GLULISINE) ou d'insuline lispro (LISPRO) ou d'insuline rapide humaine (RAPIDE) dans une population obèse.Une autre étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro dans une population non diabétique (80 sujets) avec un large intervalle d'IMC (18-46 kg/m2) a démontré que la rapidité d'action est généralement maintenue dans ce large intervalle d'Indice de Masse Corporelle (IMC), même si l'effet hypoglycémiant total diminue avec l'augmentation de l'obésité. L'ASC (Aire Sous Courbe) moyenne totale (entre 0-1 heure) de la vitesse de perfusion du glucose était respectivement de 102 ± 75 mg/kg et 158 ± 100 mg/kg avec 0,2 et 0,4 unités/kg d'insuline glulisine, et respectivement de 83,1 ± 72,8 mg/kg et 112,3 ± 70,8 mg/kg avec 0,2 et 0,4 unités/kg d'insuline lispro. Une étude de phase I chez 18 patients obèses diabétiques de type 2 (IMC compris entre 35 et 40 kg/m2) avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro [IC 90 % : 0,81-0,95 (p=<0,01)] a montré que l'insuline glulisine contrôle efficacement les excursions glycémiques postprandiales diurnes. Efficacité et sécurité clinique Diabète de type 1 - Adultes Dans une étude clinique de phase III sur 26 semaines comparant l'insuline glulisine et l'insuline lispro toutes deux injectées par voie sous-cutanée peu avant un repas (0-15 minutes) chez des patients diabétiques de type 1 utilisant l'insuline glargine comme insuline basale, l'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline lispro pour le contrôle glycémique, comme démontré par les variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA1c) entre le début et la fin de l'étude. Des valeurs comparables d'autosurveillance glycémique ont été observées. Aucune augmentation de la dose d'insuline basale n'a été nécessaire avec l'insuline glulisine, contrairement à l'insuline lispro. Une étude clinique de phase III sur 12 semaines réalisée chez des patients diabétiques de type 1 recevant de l'insuline glargine comme insuline basale indique que l'administration postprandiale immédiate d'insuline glulisine assure une efficacité comparable à l'insuline glulisine préprandiale immédiate (0-15 minutes) ou à l'insuline rapide (30-45 minutes).Dans la population per protocole la réduction observée de l'hémoglobine glyquée a été significativement plus importante dans le groupe glulisine préprandiale que dans le groupe insuline rapide. Diabète de type 1 - Pédiatrie Une étude clinique de phase III sur 26 semaines a comparé l'insuline glulisine et l'insuline lispro toutes deux injectées par voie sous-cutanée peu avant un repas (0-15 minutes) chez des enfants (4-5 ans : n=9 ; 6-7 ans : n=32 ; 8-11 ans : n=149) et des adolescents (12-17 ans : n=382) diabétiques de type 1 utilisant l'insuline glargine ou la NPH comme insuline basale. L'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline lispro en termes de contrôle glycémique, comme démontré par les variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA1c) entre le début et la fin de l'étude et par les valeurs de glycémies recueillies par auto-surveillance. Les informations cliniques sont insuffisantes concernant l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans. Diabète de type 2 - Adultes Une étude clinique de phase III sur 26 semaines, prolongée d'une étude de la tolérance sur 26 semaines, a été réalisée pour comparer l'insuline glulisine (0-15 minutes avant un repas) à l'insuline rapide humaine (30-45 minutes avant un repas) injectées par voie sous-cutanée chez des sujets diabétiques de type 2 utilisant aussi une insuline NPH comme insuline basale. L'indice de masse corporelle moyen (IMC) des patients était de 34,55 kg/m2. L'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline rapide humaine en termes de variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA1c) entre le début de l'étude et à 6 mois (-0,46 % pour l'insuline glulisine et -0,30 % pour l'insuline rapide humaine, p=0,0029) et entre le début de l'étude et à 12 mois (-0,23 % pour l'insuline glulisine et -0,13 % pour l'insuline rapide humaine, sans différence significative). Dans cette étude, la majorité des patients (79 %) mélangeait leur insuline d'action rapide à l'insuline NPH immédiatement avant l'injection et 58 % des sujets utilisaient des hypoglycémiants oraux à l'inclusion et avaient pour consigne de les poursuivre à la même dose. Race et sexe Dans les études cliniques contrôlées chez l'adulte,aucune différence de tolérance et d'efficacité de l'insuline glulisine n'a été mise en évidence dans les analyses de sous-groupes portant sur la race et le sexe. 5.2 Propriétés pharmacocinétiques La substitution de l'acide aspartique en position B3 de l'insuline humaine par la lysine, et de la lysine en position B29 par l'acide glutamique favorise l'absorption plus rapide de l'insuline glulisine. Dans une étude avec 18 sujets masculins diabétiques de type 1 âgés de 21 à 50 ans, l'effet de l'insuline glulisine (exposition précoce, maximale et totale) a été proportionnel à la dose dans l'intervalle de doses allant de 0,075 à 0,4 unités/kg. Absorption et biodisponibilité Les profils pharmacocinétiques chez les volontaires sains et des patients diabétiques (type 1 ou 2) ont démontré que l'absorption de l'insuline glulisine était environ deux fois plus rapide avec un pic de concentration approximativement deux fois plus élevé comparativement à l'insuline rapide humaine. Dans une étude chez des patients diabétiques de type 1 après administration sous-cutanée de 0,15 unités/kg, pour l'insuline glulisine le Tmax était de 55 minutes et la Cmax de 82 □ 1,3 µunités/ml versus un Tmax de 82 minutes et une Cmax de 46 □ 1,3 µunités/ml pour l'insuline rapide humaine. Le temps moyen de résidence de l'insuline glulisine était plus court (98 min) que pour l'insuline rapide humaine (161 min) (voir figure 3).

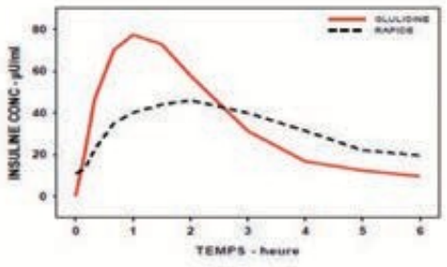


Figure 3 : Profil pharmacocinétique de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine chez des patients diabétiques de type 1 après une dose de 0,15 unités/kg. Dans une étude chez des patients diabétiques de type 2 après administration sous-cutanée de 0,2 unités/kg d'insuline glulisine, la Cmax était de 91 µunités/ml avec un intervalle interquartile allant de 78 à 104 µunités/ml. Les profils de concentration en fonction du temps étaient comparables, que l'insuline glulisine ait été injectée par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le deltoïde ou la

cuisse, avec une absorption légèrement plus rapide en cas d'administration dans l'abdomen comparativement à la cuisse. L'absorption après injection dans la région deltoïde était intermédiaire (voir rubrique 4.2). La biodisponibilité absolue (70 %) de l'insuline glulisine était similaire entre les sites d'injection et sa variabilité intra-individuelle était faible (CV =11 %). L'administration en bolus intraveineux d'insuline glulisine entraîne une exposition systémique plus élevée comparée à une injection sous-cutanée, avec une C max approximativement 40 fois supérieure.

Obésité Une autre étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro dans une population non diabétique (80 sujets) avec un large intervalle d'IMC (18-46 kg/m2) a démontré que la rapidité d'absorption et l'exposition totale sont généralement maintenues dans ce large intervalle d'IMC. Le temps correspondant à 10 % d'exposition totale à l'insuline est atteint plus précocement, de 5-6 min approximativement, avec l'insuline glulisine. Distribution et élimination Après administration intraveineuse, la distribution et l'élimination de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont comparables avec respectivement des volumes de distribution de 13 l et 22 l et des demi-vies de 13 et 18 minutes.

Après administration sous-cutanée, l'insuline glulisine est éliminée plus rapidement que l'insuline rapide humaine avec une demi-vie apparente de 42 minutes versus 86 minutes. La demi-vie apparente de l'insuline glulisine était comprise entre 37 et 75 minutes (intervalle interquartile) dans une analyse transversale d'études conduites chez des sujets sains ou chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2. L'insuline glulisine montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, similaire à l'insuline humaine.Populations particulières Insuffisance rénale Dans une étude clinique réalisée chez des sujets non diabétiques couvrant différents niveaux de fonction rénale (Clcr > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), les propriétés d'action rapide de l'insuline glulisine ont été généralement conservées. Cependant les besoins en insuline peuvent être réduits en cas d'insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Les propriétés pharmacocintiques n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une fonction hépatique altérée. Sujet âgé Les données pharmacocinétiques disponibles concernant les patients âgés diabétiques sont très limitées. Enfants et adolescents Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline glulisine ont été étudiées chez les enfants (7-11 ans) et les adolescents (12-16 ans) diabétiques de type 1. L'insuline glulisine était rapidement absorbée dans les deux groupes d'âge avec des Tmax et Cmax comparables à ceux observés chez l'adulte (voir rubrique 4.2). Comme chez l'adulte, l'insuline glulisine, administrée juste avant le repas, permettait un meilleur contrôle postprandial que l'insuline rapide humaine (voir rubrique 5.1). L'excursion glycémique (ASC0-6 h) était de 641 mg.h.dl-1 pour l'insuline glulisine et de 801 mg.h.dl-1 pour l'insuline rapide humaine. 5.3 Données de sécurité préclinique Les données non cliniques n'ont pas révélé de résultats de toxicité qui diffèrent de ceux de l'insuline rapide humaine ou qui soient cliniquement pertinents chez l'homme, autres que ceux liés à l'activité pharmacodynamique hypoglycémiante (hypoglycémie). 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients Métacrésol Chlorure de sodium Trométamol Polysorbate 20 Acide chlorhydrique concentré Hydroxyde de sodium Eau pour préparations injectables 6.2 Incompatibilités En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH. 6.3 Durée de conservation 2 ans. Durée de conservation après la première utilisation du stylo Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C, 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 au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas placer Apidra près du 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 conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur 3 ml de solution en cartouche (verre incolore), avec un piston (caoutchouc élastomère de bromobutyle), un sertissage (aluminium) et un bouchon (caoutchouc élastomère de bromobutyle). La cartouche est scellée dans un stylo prérempli jetable. Boite 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.

Inspecter la cartouche avant l'emploi. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et que si elle a la fluidité de l'eau. Comme Apidra est une solution, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant l'emploi.

Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être éliminés de manière appropriée. Afin de prévenir toute contamination, l'utilisation d'un stylo prérempli doit être strictement réservée à un seul et même patient. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines (voir rubrique 4.4). Mélange avec des insulines.Lors du mélange avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange car aucune donnée n'est disponible sur les mélanges préparés un certain temps avant l'injection.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.

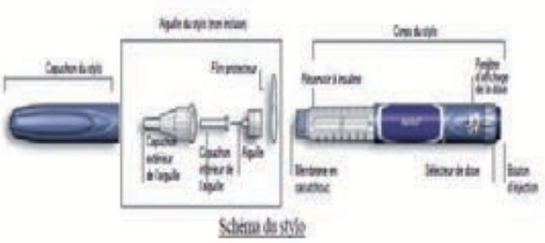


Schéma du stylo

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. Utiliser uniquement des aguilles approuvées pour être utilisées avec SoloStar.
•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
Consulter la rubrique 6.4 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 de votre SoloStar peut être nettoyé en l'essuyant avec 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 Apidra SoloStar est bleu avec un bouton d'injection bleu foncé avec un anneau en relief sur le dessus. 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. 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 doivent être suivies (par exemple, la technique qui consiste à recouvrir l'aiguille à l'aide de son capuchon) 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 Prescription et de Délivrance : Liste II.
8. Présentation: Boite de 5 stylos de 3ml 9.Numéro de la décision d'enregistrement : 09/14B332/376
10.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE LA DECISION Sanofi-Aventis Deutschland GmbH D-65926 Frankfurt am Main Allemagne
11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 24/10/2013
1- Si vous avez des questions sur un de nos produits, contactez-nous à l'adresse suivante : Infomed-dz@sanofi.com ou par téléphone au 09 82 40 20 20
2- Si vous souhaitez signaler un effet indésirable, contactez-nous à l'adresse suivante : pharmacovigilancedz@sanofi.com ou par téléphone au 0982402020 ou par fax au 023 53 11 63.

L'auto surveillance glycémique

M. Azzouz (dr_malhazzouz@yahoo.fr)
service de diabétologie CHU Mustapha

INTRODUCTION

Ces dernières décennies, l'autosurveilance glycémique (ASG) est devenue un outil incontournable et largement adopté par les patients dans la prise en charge de leur diabète. Elle a connu des progrès considérables qui lui confèrent une place de plus en plus importante dans la prise en charge du diabète. Sa place est indiscutable dans la prise en charge du diabète insulinotraité (diabète de type 1 (DT1) et diabète de type 2 (DT2) insuliné. Elle doit être considérée comme une partie intégrante du traitement. La prescription d'une ASG implique une exploitation des résultats des données glycémiques afin d'adapter une thérapeutique nutritionnelle ou médicamenteuse. L'ASG doit s'adapter au mode de vie du patient, de ses activités et de son traitement. Elle doit permettre de mieux gérer le diabète c'est l'autocontrôle glycémique. L'ASG doit être plutôt considérée comme un progrès de la médecine qui améliore la vie quotidienne du patient qu'une contrainte liée à la douleur, le stress et le temps qu'elle nécessite.

HISTORIQUE

L'autosurveillance vers les années quarante, consistait à une mesure qualitative de la glycosurie grâce à la liqueur de fehling ou la poudre de lestradet. Puis est apparue la mesure semi- quantitative de la glycosurie par le docteur Walter Armes Compton, c'est le clinitest. Progressivement, s'en est suivi la recherche de corps cétoniques. La mesure indirecte de la glycémie par le biais de la glycosurie était très insuffisante puisqu'une glycosurie signifie une glycémie dépassant le seuil rénal de glucose qui est de 1.8 g/l. Sa contribution était donc très insuffisante pour adapter les doses d'insuline.

L'arrivée de la glycémie capillaire a marqué l'évolution de l'ASG. Les bandelettes dextrostix (rinçage à l'eau puis essuyage 60 secondes après avoir déposé une goutte de sang) puis haemoglukotest (essuyage avec papier absorbant) étaient les seules utilisées. La lecture était visuelle par photométrie. Elle se faisait selon la couleur de la bandelette. La méthode utilisée était celle de la glucose oxydase. La glycémie était alors estimée en intervalle. En plus de son manque de précision, la lecture des couleurs peut être difficile chez un patient qui présente une rétinopathie diabétique avec un trouble de la vision des couleurs.

L'avènement des lecteurs de glycémie capillaire a été une avancée technologique. Le lecteur de glycémie a subi beaucoup d'étapes de développement d'abord utilisé uniquement par le professionnel de santé il est très vite utilisé par le patient. Et puis son utilisation d'abord contraignante (essuyage nécessaire de la bandelette, le temps nécessaire à la lecture, le codage…) devient de plus en plus facile pour le patient : le volume de sang requis est de plus en plus petit, la codification devient inutile, le temps de lecture est rapide, l'intervalle de lecture est plus large (0.1 -6 g/l), les auto-piqueurs sont de moins en moins douloureux. Le concept de sites alternatifs permet également de soulager les patients DT1 qui se voient piquer l'extrémité digitale plusieurs fois par jour. Enfin l'innovation majeure en matière de surveillance glycémique est la mesure continue du glucose interstitiel. Il s'agit d'une méthode qui utilise la technique électrochimique. Ces systèmes de mesure utilisent un capteur de glucose sous cutané capable de donner une estimation de la glycémie pendant une période allant jusqu'à 2 semaines. Les résultats sont lus à la fin de la pose. Cette méthode de mesure nécessite une calibration. Elle est utilisée par le praticien. Un autre système de mesure du glucose interstitiel qui ne nécessite pas de calibration est disponible également. Il est utilisé par le patient. Il utilise le même principe que le précèdent. L'avantage est que le patient a accès aux résultats instantanément par un scanner. Enfin il faut noter enfin les capteurs de glycémie couplés à la pompe.

INTERÊT DE L'ASG

L'ASG est le symptôme manquant de l'hyperglycémie. Elle a contribué en grande partie à améliorer l'équilibre glycémique et la qualité de vie des patients diabétiques à côté des nouvelles insulines et du développement des schémas d'insulinothérapie. Cependant, elle doit être structurée, elle nécessite une éducation thérapeutique du patient. L'ASG doit donner suite à un autocontrôle glycémique autrement dit le patient doit être en mesure d'ajuster son traitement en fonction des résultats. Ainsi elle a largement contribué à l'autonomie du patient qui procède lui-même à l'ajustement de sa dose d'insuline. Ceci permet d'éviter soit une hyperglycémie soit une hypoglycémie.

Cependant, l'auto surveillance glycémique obtenue par la mesure de la glycémie capillaire, la méthode utilisée chez nous de façon quasi-exclusive reste très mal utilisée. En effet pour qu'elle soit contributive, la glycémie capillaire doit être pratiquée au moins 4-6 fois par jour chez un diabétique de type1. En pratique, se piquer plusieurs fois par jour reste difficile à accepter (disponibilité, inconfort) et puis l'autocontrôle (exemple : titration d'insuline) n'est que très rarement pratiqué de façon correcte. L'impact de l'ASG sur l'équilibre glycémique a été démontré. Il existe une relation inverse entre la fréquence de l'ASG et le taux d'HbA1c. Le bénéfice est surtout démontré pour une fréquence d'au moins de 4 fois par jour. Ce bénéfice sur l'équilibre du diabète n'est observé que lorsqu'il donne suite à l'autocontrôle. De ce fait, pour être utile, L'ASG doit être accompagnée d'une démarche éducative qui permet son utilisation utile et de donner lieu à un ajustement des doses d'insuline. L'équilibre ne peut être obtenu qu'au prix d'une auto surveillance soutenue avec une bonne éducation du patient qui lui permet une bonne exploitation des résultats des glycémies.

Les glycémies plasmatiques moyennes corrélées aux niveaux d'HbA1c
(Nathan DM. Diabetes Care. 2008 ;31 :1473–1478)

HbA1c (%)	*Glycémie moyenne (mg/dl)*	*Moyenne Des glycémies à jeun (mg/dl*	*Moyenne des Glycémies préprandiales (mg/dl)*	*Moyenne des glycémies post-prandiales(mg/dl)*	*Moyenne des glycémies du coucher (mg/dl)*
6	1,26 g/l				
6-6,49		122(117-127)	118(115-121)	144(139-148)	136(131-141)
6,5-6,99		142(135-150)	139(134-144)	164(159-169)	153(145-161)
7	1,54(1,23-1,85)				
7-7,49		152167(157-177)	155(147-157)	176(170-183)	177(166-188)
7,5-7,99		167(157-177)	155(148-161)	189(180-197)	175(163-188)
8	1,83(1,47-2,17)				
8-8,5		178(164-192)	179(167-191)	206(195-217)	222(197-248)
9	2,12(1,70-2,49)				
10	2,40(1,93-2,82)				
11	2,69(2,17-3,14)				
12	2,98(2,40-3,47)				

INTERÊT DE L'ASG

L'importance de l'équilibre glycémique dans la prévention des complications dégénératives spécifiques du diabète a été bien montrée par l'étude DCCT chez le patient diabétique de type1.

Ceci passe nécessairement par un schéma d'insuline optimisé, une diététique et une activité physique adaptée.

L'ajustement des doses d'insuline des patients sous schéma intensif est réalisé sur la base des glycémies capillaires. En effet la dose d'insuline à injecter dépend certes de l'alimentation et de l'activité physique mais également de la glycémie. Une hyperglycémie peut amener à majorer les doses d'insuline alors qu'une hypoglycémie ou une glycémie en deçà de l'objectif nécessite la réduction de la dose.

Les objectifs glycémiques diffèrent d'un individu à l'autre. En effet, les objectifs glycémiques sont à moduler en fonction des caractéristiques du patient. Ils sont plus rigoureux pendant la grossesse. L'objectif glycémique est optimal chez un individu jeune, sans comorbidités à longue espérance de vie, il est beaucoup moins rigoureux chez un patient cumulant plusieurs comorbidités chez qui une hypoglycémie doit être évitée.

L'ADA recommande actuellement la mesure de la glycémie à jeun et des glycémies préprandiales. Elle a également fixé les seuils d'intervention thérapeutiques. Ceci n'est probablement pas suffisant pour obtenir un équilibre glycémique parfait. L'absence des contrôles postprandiaux risque de faire méconnaitre des hyperglycémies post prandiales et risque d'induire des ajustements erronés de l'insulinothérapie. En effet l'ajustement des doses d'insuline rapide peut se faire soit selon la glycémie préprandiale du repas suivant soit, selon la glycémie

postprandiale (GPP).
En effet, la glycémie postprandiale contribue de façon considérable à l'équilibre glycémique, le patient passe la majorité du nycthémère en période post prandiale. La GPP parait ainsi un élément important à considérer.
En plus de l'auto-surveillance rythmée par les repas, il est recommandé pour le patient DT1 de vérifier leur glycémie en cas de suspicion d'hypoglycémie, d'activité physique, de conduite. Il est également recommandé d'intensifier la surveillance de la glycémie en cas de maladie et de rechercher les corps cétoniques.
Les contraintes liées à l'autosurveillance sont nombreuses. Elles sont considérées par les patients plus lourdes que celles liées à l'insulinothérapie. Les patients DT1 pratiquent rarement 4 points glycémique par jour ; de plus, il doit rapporter ses résultats sur un carnet

LES OBJECTIFS GLYCÉMIQUES CHEZ LE DIABÉTIQUE ADULTE (EN DEHORS DE LA GROSSESSE) SELON L'ASSOCIATION AMÉRICAINE DU DIABÈTE.

HbA1c	<7.0%*
Glycémies capillaires préprandiales	80–130 mg/dl
Glycémies capillaires postprandiales	<180 mg/dl**

* l'objectif doit être individualisé
* *La glycémie post prandiale doit être réalisée 1 à 2h après le début du repas
La fédération internationale du diabète recommande un objectif de glycémie à jeun <1.10 g/l et une glycémie post prandiale <1.80 g/l (IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care – 2017)

Objectifs glycémiques chez L'enfant et adolescent DT1
Diabetes Care 2018 ;41(Suppl. 1) : S126–S136

Objectifs glycémiques (mg/dl)		Hb1c	rationnel
Préprandial	Au coucher /pendant la nuit		
90-130 mg/dl	90-150 mg/dl	<7,5% (58 mmol / mol)	L'objectif d'une HbA1c<7% est raisonnable s'il peut être obtenu sans trop d'hypoglycémies

Classification des hypoglycémies*

* International Hypoglycaemia Study Group. Diabetes Care 2017; 40:155–157

Niveau	Glycémie	Description
Niveau 1 Alerte d'hypoglycémie	≤ 0,70	glycémie suffisamment basse pour un récurage à l'aide d'un glucide à action rapide et un ajustement de la posologie de la thérapie hypoglycémiante
Niveau 2 Hypoglycémie cliniquement significative	< 0,54	glycémie suffisamment basse pour indiquer une hypoglycémie grave et importante cliniquement
Niveau 3 Hypoglycémie sévère	Pas de seuil de glucose spécifique	Atteinte cognitive importante nécessitant une tierce personne pour sa prise en charge

ETAPES DE L'AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

On distingue trois étapes successives : avant le prélèvement sanguin, la piqûre du doigt et la lecture de la glycémie
• Avant le prélèvement sanguin :
- Se laver les mains
- Se sécher les mains
- Ne pas utiliser d'antiseptique
- Insérer la bandelette dans le lecteur de glycémie
• Piqûre du doigt :
- Éviter de se piquer le pouce et l'index (doigts de la pince), et préférer les bords externes
- Insérer la lancette dans l'autopiqueur ; celle-ci est jetable
- Régler la profondeur en fonction de la peau
- Armer le stylo autopiqueur avant de l'appliquer sur la peau
- Se piquer en déclenchant l'autopiqueur
• Lecture de la glycémie :
- Déposer une goutte de sang sur la bandelette ou latéralement
- Le résultat s'affiche à l'écran (souvent en mg/dl)
- Jeter ses bandelettes et lancettes dans un collecteur prévu à cet effet (une bouteille vide)
- Adapter sa dose d'insuline si besoin en fonction du résultat
- Noter le résultat dans un carnet d'autosurveillance

ETAPES DE L'AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

L'ajustement des doses d'insuline nécessite des informations sur la glycémie, des objectifs glycémiques et les différentes méthodes d'adaptation des doses :
- La méthode rétrospective : il s'agit d'analyser les résultats des jours précédents pour prendre une décision

(augmenter ou diminuer une dose d'insuline). Ainsi la dose de l'analogue rapide sera adaptée en fonction de la glycémie post prandiale ou préprandiale du repas suivant soit 4h après et la dose de l'analogue lent, sera adaptée selon la glycémie à jeun. De la même manière les bolus et les débits de base seront adaptés pour les patients sous pompe à insuline.
- La méthode prospective ou anticipatoire consiste à adapter de façon prévisionnelle la dose d'insuline en fonction des situations à venir (une activité physique, un repas plus riche ou plus pauvre en hydrate de carbone)
- La méthode compensatoire ou l'ajustement instantané consiste à ajuster la dose d'insuline en fonction de la glycémie du moment.
- L'insulinothérapie fonctionnelle est une situation particulière de gestion de l'insulinothérapie. Elle nécessite une ASG permanente. Elle consiste après une détermination des besoins de base à ajuster la dose d'analogue rapide en fonction de plusieurs paramètres : la ration glucidique, la sensibilité à l'insuline, et la glycémie instantanée. Cette technique offre une meilleure autonomie au patient mais aux dépens d'une éducation thérapeutique rigoureuse.

L'ASG DANS LE DT2

L'ASG ne semble bénéfique que si elle s'intègre dans une démarche d'autonomisation du patient lui permettant d'adapter lui-même son traitement en fonction des résultats des glycémies. Au cours du DT2 traité à l'insuline l'ASG est indiscutable. Cependant sa fréquence varie selon les schémas d'insuline. André Grimaldi distingue 3 types d'automesure:
- L'automesure diagnostique : elle est ponctuelle. Elle ne donne pas lieu à une adaptation du traitement par le patient dans l'immédiat mais elle aide le patient à savoir l'effet sur la glycémie d'un aliment, d'un repas copieux ou d'une activité physique. Elle permet au médecin d'apporter un éventuel ajustement thérapeutique lors de la prochaine consultation.
- L'automesure thérapeutique : elle permet au patient d'adapter lui-même son traitement (doses d'insuline, de glinides ou plus rarement des sulfamides)
- L'automesure « sentinelle » : il s'agit d'un patient qui mesure sa glycémie parfois plusieurs fois dans la journée par peur d'une hyperglycémie ou d'une hypoglycémie sans agir.
En somme l'autosurveillance chez le DT2 n'a lieu d'être que si le patient adapte lui-même ses doses d'insuline.
Par ailleurs, par peur des complications à long terme le patient diabétique peut adopter une attitude d'évitement de peur de trouver une hyperglycémie qui les panique. D'autres, préfèrent se rassurer par une glycémie « normale » qui leur permet de consommer un aliment souhaité.

INDICATIONS DE L'ASG CHEZ LES PATIENTS SOUS SCHÉMA INTENSIF

- Avant les repas
- Occasionnellement en post prandial
- Au coucher
- Avant un exercice physique
- Avant de prendre le volant
- En cas de suspicion d'une hypoglycémie et après correction de celle-ci jusqu'à la normo glycémie.

Chez les enfants et les adolescents sous schéma intensif, la fréquence de l'ASG est associée à la baisse des complications aigues et de l'HbA1c. Celle-ci diminue de 0.2% pour chaque point glycémique supplémentaire

INDICATION DE L'ASG CHEZ LE DT2

L'autosurveillance est nécessaire chez le patient DT2 sous insuline et les modalités diffèrent selon le schéma. Par contre, elle n'est pas recommandée de principe dans le suivi du diabète de type 2 sous traitement oral. Elle est utile de façon temporaire:
- Pour sensibiliser le patient par rapport à l'interêt de la diététique et de l'activité physique.
- Pour ajuster la dose d'un traitement insulinosécreteur
- En cas de maladie intercurente.

• Les patients sous insuline basale :
La mesure de la glycémie à jeun est indispensable pour l'ajustement de la dose de l'insuline.
• Les patients sous insuline mixte :
L'ajustement de la dose d'insuline se fait selon la glycémie préprandiale du repas suivant.
• Les patients DT2 sous traitement oral :
L'ASG ne donne pas lieu à un ajustement thérapeutique immédiat. Elle peut être pratiquée quelques jours avant la consultation, sous forme d'un cycle glycémique complet, ou alors à un certain moment de la journée lorsqu'une hypoglycémie est suspectée surtout lorsque le patient est sous sulfamide hypoglycémiant. L'ASG est également indiquée de façon temporaire en cas d'affection intercurrente. La pratique quotidienne d'une ASG chez un patient DT2 sous traitement oral est inutile.

LA MESURE CONTINUE DE GLUCOSE (MCG)

La MCG mesure le taux de glucose interstitiel qui est bien corrélée à la glycémie plasmatique.
• Le système de mesure intermittent par flash ou scan peut être utilisé quotidiennement par le patient. Il ne nécessite pas de calibration. Ce système ne communique pas la valeur du glucose interstitiel spontanément ; le patient doit « scanner ou flasher » le capteur en le balayant par un récepteur. Les patients DT1 qui utilisent ce système de surveillance glycémique présenterait moins d'hypoglycémie que ceux qui utilisent la mesure de la glycémie capillaire. ce système flash glucose monitoring n'est pas couplé à une pompe à insuline. Il comprend un capteur couplé à un transmetteur ayant une durée de vie de 14 jours. Le capteur ne nécessite pas de calibration. Les données du glucose interstitiel sont obtenues en balayant le capteur par le transmetteur. Les données des 8 dernières heures sont automatiquement transmises. Les données des 24 heures peuvent être obtenues à condition que le patient « scanne » au moins le capteur toutes les 8 heures. Ce système ne dispose pas d'alerte en cas d'hypoglycémie. L'exploitation des

données est présentée sous forme d'Ambulatory Glucose Profile (graphe et statistiques).
• L'autre capteur actuellement disponible chez nous est exclusivement à visée diagnostique. Il est destiné au professionnel de santé. C'est l'IPro2 Le transmetteur est connecté au capteur qui enregistre le glucose interstitiel de façon continue pendant 6 jours. La lecture des données est faite uniquement au bout de 6 jours après téléchargement des données. Le patient n'a donc pas accès aux données pendant toute la durée de pose. Ce système nécessite une calibration avec au moins 3 glycémies par jour. Des données supplémentaires peuvent être apportées telles que la dose d'insuline et l'apport en glucides afin de mieux interpréter les résultats.

• Classification des hypoglycémies
(International Hypoglycaemia Study Group. Diabetes Care 2017; 40:155–157)

niveau	glycémie	Description
Niveau 1 Alerte d'hypoglycémie	≤ 0,70	glycémie suffisamment basse pour un resucurage à l'aide d'un glucide à action rapide et un ajustement de la posologie de la thérapie hypoglycémiante
Niveau 2 Hypoglycémie cliniquement significative	< 0,54	glycémie suffisamment basse pour indiquer une hypoglycémie grave et importante cliniquement
Niveau 3 Hypoglycémie sévère	Pas de seuil de glucose spécifique	Atteinte cognitive importante nécessitant une tierce personne pour sa prise en charge

CONCLUSION

L'intensification d'un traitement insulinique nécessite indiscutablement une auto surveillance fréquente. Néanmoins il y a des freins à celle-ci. Au minimum, un patient DT1 doit se piquer 4 fois par jour et s'injecter l'insuline encore 4 fois par jour (8 piqures quotidiennes). L'avènement des pompes à insuline et des systèmes de mesure continue du glucose interstitiel sont actuellement les derniers fruits disponibles d'une technologie au profit du diabétique insulinotraité. Ces outils sont encore inaccessibles chez nous. En attendant le patient doit continuer à choisir son lecteur et prendre sa glycémie capillaire plusieurs fois dans la journée pour un bon équilibre glycémique.■

BIBLIOGRAPHIE

- Diabetes Care 2018 ;41(Suppl. 1
- M. Joubert. Evaluation comparée des systèmes de mesure du glucose en continu. Médecine des maladies métaboliques 2016-vol 10 N°7
- Grimaldi et al Autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 .Diabète et métabolisme 2003 ,29 : 2S42-2S46
- Technologie et fiabilité de l'autosurveillance glycémique : historique et état actuel

Activité physique et diabète

R. Hanifi
(hanifirachid@yahoo.fr)
Professeur de médecine du sport

PRÉAMBULE

L'OMS, dans son rapport établi en 2016, avait avancé le chiffre de 422 millions d'adultes diabétiques enregistrés dans le monde en 2014. La Fédération Internationale du Diabète (FID) pour sa part, à l'occasion de la journée mondiale consacrée à la maladie en 2017, avait noté un chiffre de 425 millions de personnes atteintes, soit une augmentation de 10 millions par rapport à 2015, occasionnant 12% des dépenses de santé mondiales, l'équivalent de 618 milliards d'euros. Cette élévation constante du nombre de personnes atteintes par le diabète est liée essentiellement au vieillissement de la population et au changement du mode de vie imposé par le développement technologique, lequel favorise la sédentarité et la restauration rapide hypercalorique. En Algérie, l'enquête TAHINA de 2005, avait déjà relevé une atteinte de 12,35% de la population, en soulignant qu'environ un malade sur trois ignorait son affection, ce qui laisse supposer que le chiffre réel d'algériens atteints par cette maladie est bien plus élevé que celui recueilli par les dépistages effectués.

La population algérienne a connu une véritable révolution dans son mode de vie, après l'indépendance. En effet, pendant l'occupation coloniale, les autochtones étaient majoritairement ruraux, vivant de leurs labeurs physiques. La fatigue engendrée par la répétition des efforts d'une part, la faiblesse des apports alimentaires d'autre part, exposaient cette population à des pathologies transmissibles, d'autant plus que la couverture médicale était relativement pauvre. A partir de 1962, avec le départ des occupants, les algériens quittent massivement les campagnes, à la recherche d'un meilleur confort et d'une situation de vie moins pénible. Cet exode rural a permis aux citoyens nationaux de bénéficier des avantages de la technologie moderne et de l'émancipation sociale. Ainsi, les foyers allaient disposer de moyens de déplacement modernes (voiture, ascenseur…etc) et d'équipements électroménagers sollicitant peu d'efforts (machine à laver, aspirateur…etc). Le développement de la technologie audio-visuelle (téléviseur, ordinateur, téléphone portable) aggrave l'état de sédentarité du citoyen qui a de moins en moins recours à l'effort physique. L'émancipation de la femme algérienne, qui participe fortement à la vie professionnelle, laisse peu de temps à la cuisine domestique traditionnelle, ce qui explique la substitution par la restauration rapide de plus en plus présente, avec ses richesses en sucre, gras et sel. Ces deux caractéristiques de la vie moderne (sédentarité et changement des habitudes alimentaires) sont à l'origine de l'expansion de maladies dites non transmissibles, notamment les pathologies métaboliques (obésité et diabète), lesquelles constituent aujourd'hui, une préoccupation majeure du système de santé.

L'activité physique est réduite au niveau de l'ensemble des couches sociales, mais c'est au niveau de la jeune population qu'elle devient problématique, avec le peu d'intérêt accordé à l'éducation physique et sportive (EPS) à l'école. Les enfants sont ainsi exposés aux risques de surpoids et de développement du diabète. Dans son rapport établi en 2013, le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, en collaboration avec l'UNICEF, avait relevé une surcharge de poids chez 12% des enfants âgés de moins de 5 ans et 18% entre 12 et 23 mois d'âge. Au niveau de la population générale, l'enquête TAHINA publiée en septembre 2010, avait noté un surpoids chez 55,9% des algériens avec une nette prédominance des femmes par rapport aux hommes (66,52% vs 41,29%).

PHYSIOPATHOLOGIE ET EFFETS DE L'EXERCICE PHYSIQUE

La sédentarité est considérée comme le 4ème facteur de risque de décès, avec une mortalité estimée à près de 2 millions de personnes par année (1). Elle contribue également à renforcer certaines autres causes de mortalité, telles que les pathologies cardiovasculaires, les affections métaboliques, les maladies respiratoires, les cancers du colon et du sein, l'ostéoporose, les troubles neuropsychiatriques. Chez le diabétique, la sédentarité engendre une réduction de la sensibilité à l'insuline, en

raison d'une diminution du réseau capillaire des muscles, gênant sa diffusion. L'inactivité physique provoque également une baisse de la surface des fibres musculaires lentes, grandes consommatrices de glucose et d'acides gras libres. L'insulino-résistance favorisée par la sédentarité, s'accompagne d'un effet pro-inflammatoire et d'un effet pro-thrombolitique lesquels aggravent les risques d'accidents cardiovasculaires. Une étude épidémiologique menée au Costa-Rica a montré que le diabète de type II est deux fois plus fréquent chez la population urbaine sédentaire que chez celle rurale traditionnellement active (2). D'autres travaux de recherche Finlandais, Chinois et Américains (3-4-5) retrouvent une réduction du risque d'apparition du diabète de type II (DT2) chez les personnes à haut risque métabolique, pratiquant une activité physique régulière. Ainsi, l'exercice physique comme l'insuline, sont considérés comme les stimuli physiologiques les plus efficaces pour le transport du glucose dans le muscle squelettique.

L'activité physique (AP) est définie par l'OMS, comme tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques, responsable d'une élévation significative de la dépense énergétique, par rapport à la dépense de repos. L'AP inclut tous les gestes de la vie quotidienne et ne se limite pas à la seule pratique sportive. Le tableau ci dessous (Tab.1) permet d'avoir une appréciation des efforts fournis (6)

Intensité	Effort	Caractéristiques cliniques
0	Très léger	Respiration normale, pas d'effort
1	Léger	Respiration normale, effort agréable
2	Modéré	Respiration accélérée, conversation possible
3	Soute-nu	Respiration et conversation difficiles
4	Intense	Hors d'haleine, apparition de crampes

Tableau 1. Niveaux d'intensité et réactions de l'organisme

L'exercice physique est consommateur d'énergie et en particulier de glucose sanguin et des réserves en glycogène musculaire. La déplétion de ces dernières, occasionnée par l'effort physique, constitue un bon stimulant pour que le glucose sanguin soit capté par le muscle actif, indépendamment de l'insuline. L'équilibre glycémique est, par la suite, assuré par le métabolisme du glycogène hépatique. Les effets de l'AP, ayant un bénéfice sur la maladie diabétique sont dus aux modifications suivantes

- Augmentation du signal post-récepteur de l'insuline et de la sensibilité à cette dernière
- Elévation de l'activité de la glycogène synthétase et de l'hexokinase (glycolyse) provoquant un amélioration de la capacité oxydative du muscle (de la surface des fibres lentes)
- Développement du réseau capillaire au niveau des muscles actifs, permettant un meilleur captage du glucose et de l'insuline
- Diminution de la production hépatique de glucose

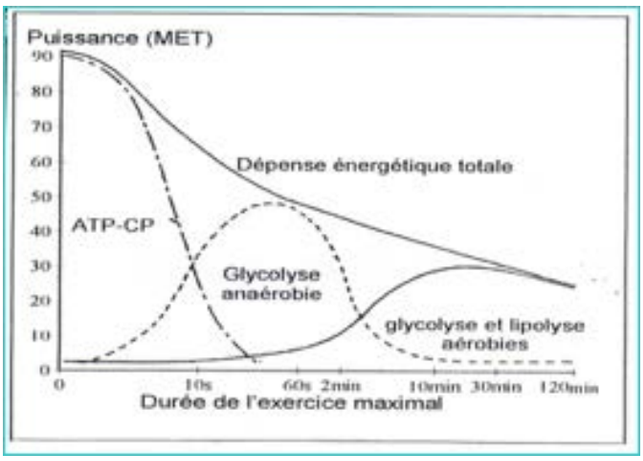
L'AP chez le sujet diabétique, favorise l'équilibre glycémique et une diminution de l'hémoglobine glyquée (HBA1c) grâce à l'amélioration du transport et de l'utilisation du glucose musculaire pendant l'exercice et de l'insulino-résistance après la pratique d'exercice. Chez le diabétique, les cellules musculaires vont utiliser davantage le sucre circulant dans le sang, favorisant ainsi la stabilisation de l'HBA1c.

Le tableau ci-dessous (Tab.2) permet de résumer les effets d'une pratique régulière d'activité physique chez le diabétique en général (DNID ou diabète II et DID ou diabète I)

DNID	DID
Patient âgé, inactif	Patient jeune, actif
Effet hypoglycémiant	Diminution de la glycémie immédiate et post-prandiale
Meilleure sensibilité périphérique à l'insuline grâce à l'amélioration du débit vasculaire	Amélioration de l'insulino-sensibilité
Modification du profil lipidique, moins athérogène	Modification du profil lipidique
Réduction des chiffres tensionnels	Effets psychologiques
Perte de poids	

Tableau 2. Effets de l'exercice sur le diabète

La pratique régulière d'AP s'accompagne également d'une diminution de la masse grasse viscérale et sous cutanée abdominale qui est bien corrélée avec la diminution de la glycémie et de l'insulinémie (3). Au plan physiologique, cette diminution de la graisse corporelle chez le sujet qui s'entraine régulièrement, s'explique par une plus grande sollicitation des lipides comme source énergétique, lors d'exercices d'intensité modérée et de longue durée (voir courbe de Howald).



Courbe physiologique d'Howald

ACTIVITÉS RECOMMANDÉES POUR LE DIABÉTIQUE

Les exercices les plus indiqués sont ceux dits d'endurance aérobie, c'est-à-dire d'intensité modérée et de durée prolongée. L'intensité s'apprécie à partir du pourcentage de la Fréquence cardiaque Maximale Théorique (FMT) laquelle est liée à l'âge de l'individu (FMT = 220 – âge). L'effort recommandé doit se situer entre 55% et 75% de la FMT, suivant l'adaptation de l'organisme à l'exercice physique. Au plan du volume d'activités, une durée minimale de 10 minutes est indiquée, afin de respecter le principe physiologique de l'endurance. Les efforts d'endurance ont un effet hypoglycémiant d'autant plus marqué, qu'ils sont exécutés au moment du pic d'insulinémie, i.e de 1h à 5h après le repas (7-8). Par contre, un exercice intense de courte durée peut engendrer une élévation de la glycémie immédiatement après l'effort suite à la réaction de l'hormone de la contre régulation. Cet effet est temporaire, la glycémie subissant une réduction à distance de l'effort. Lorsque l'entrainement physique combine des efforts d'endurance avec quelques exercices de résistance (intenses et courts) l'HBA1c peut accentuer sa chute jusqu'à 1% (9-10).
En pratique, il est conseillé au patient d'aller progressivement et de laisser son organisme s'adapter aux caractéristiques de l'effort (intensité et durée) en s'appuyant sur les indications du tableau 1. L'objectif que le malade doit se fixer à terme, une fois bien entrainé, est de programmer des séances de 3 à 5 fois par semaine d'une durée minimale de 30 minutes, avec des exercices variés comprenant :
- Une activité d'endurance aérobie basée sur la marche, le jogging, le vélo ou la natation
- Des exercices de renforcement musculaire sans charge (abdominaux, mobilisation des articulations supérieures) puis avec charges légères (poids haltères de 500g à 1kg)
- Des exercices d'étirement musculaire en début (échauffement) et en fin de séances (récupération)

PRÉCAUTIONS À RESPECTER

Le sujet diabétique doit savoir qu'une hypoglycémie peut survenir en cours d'effort ou même à distance de celui-ci. Il est donc important de pouvoir reconnaitre les signes annonciateurs d'hypoglycémie (fatigue, sensation de vertige, sueurs) et de disposer de sucres rapides pour corriger cette chute brutale de glucose sanguin. Il est également conseillé d'être accompagné lors de la pratique d'AP, afin d'intervenir en cas d'incident ou d'accident survenant en cours d'effort physique. Afin d'éviter tout risque de complications pendant l'exécution de la séance d'activité physique, les précautions ci-dessous énumérées doivent être observées :
- Veiller à ce que le repas précédant et suivant l'AP apporte une ration glucidique suffisante.
- Procéder au contrôle de la glycémie, avant et après effort. Le taux de glucose sanguin avant le début de la séance d'exercices doit se situer entre 7 et 10 mmol/l. Si la valeur est inférieure à 7 mmol/l une collation de 10 à 20 g de glucides est nécessaire. Si la glycémie est supérieure à 10 mmol/l sans acétone, l'exercice peut être effectué sans apport supplémentaire. Par contre, si le chiffre dépasse 17 mmol/l avec acétonurie, l'exercice physique doit être reporté, en raison du risque de décompensation en acidocétose.
- Adapter la dose d'insuline à la glycémie et aux caractéristiques de l'effort. Le lieu d'injection de l'insuline est à prendre en considération, car la proximité du site avec les contractions musculaires peut accélérer l'absorption.
Le tableau ci-dessous (Tab.3) donne une indication sur les apports glucidiques nécessaires, en fonction des caractéristiques de l'activité programmée (11)

AP légère	AP modérée	AP intense
Promenade, courses au marché, ménage domestique léger	Marche, vélo, ménage domestique, jardinage léger	Marche soutenue, jogging vélo intense, natation, jardinage, tennis, football, volleyball
< 30mn : pas d'apport > 60mn : 15g de glucides toutes les 2h	> 30mn : 15g de glucides avant puis toutes les 2h	< 30mn : 15g de glucides avant et après effort > 1h : 15g de glucides avant et après effort et 30g toutes les heures

Tableau.3 : *Apports glucidiques selon les caractéristiques de l'effort*

ACTIVITÉS SPORTIVES DÉCONSEILLÉES

Certains sports peuvent ne pas être recommandés, voire même interdits aux patients diabétiques, en raison des risques qui les accompagnent :
- Les sports mécaniques (moto, voiture) qui sont susceptibles d'entrainer des accidents graves, en cas de troubles hypoglycémiques
- Les sports en solo, tels que le parachute ou parapente, la plongée sous marine ou le surf
- Les sports violents, tels que la boxe ou le rugby en raison de risque d'hémorragie rétinienne
- Les sports pouvant engendrer des possibilités de prise de poids (haltérophilie)

SUIVI MÉDICAL CHEZ LE DIABÉTIQUE EN ACTIVITÉ PHYSIQUE

Afin de limiter les risques de complications et de permettre au sujet diabétique de tirer le maximum de bénéfices de l'AP pour sa santé en général et sa maladie en particulier, un suivi médical adapté et périodique est conseillé : Tous les 3 mois
- Interrogatoire avec recherche de syndromes cardio-respiratoires ou de souffrances de l'appareil locomoteur

- Examen clinique (avec prise de TA), examen des pieds, mesure du poids, du périmètre abdominal et de l'IMC
- Evaluation de la condition physique par un test simple (test de marche de 6mn ou test de Ruffier)
- Bilan biologique : glycémie à jeun, éventuellement hémoglobine glyquée

Tous les ans

- Bilan cardiovasculaire avec ECG de repos et si besoin, épreuve d'effort et échocardiographie
- Bilan locomoteur avec examen des pieds (visuel et podologique) et recherche de signes de souffrance vasculaire
- Examen ophtalmologique
- Examen respiratoire avec spirométrie
- Bilan fonctionnel rénal

CONCLUSION

L'activité physique fait partie aujourd'hui, de l'arsenal préventif et thérapeutique du diabète, particulièrement de type 2, lequel touche une frange de population importante, du fait du changement de mode de vie. De nombreuses études effectuées dans ce cadre ont montré les bienfaits d'une pratique régulière d'exercice physique sur la stabilité de la maladie et la prévention de ses graves complications. La maitrise des modifications physiologiques engendrées par l'effort sur l'organisme, a permis de codifier le contenu du programme d'AP pour le diabétique. Cependant, il a été noté que toute activité, quelle qu'elle soit reste préférable, pour la santé, à l'inactivité (12-13). La National Health Interview Survey (5) et une étude finlandaise de 2005 (16) ont montré que les personnes diabétiques qui marchent plus de 2h par semaine, ont un taux de mortalité, toutes causes confondues, et par maladies cardiovasculaires, diminué respectivement de 0,61 et 0,57. Cette réduction s'explique, en partie, par l'amélioration du syndrome plurimétabolique (obésité abdominale, insulino-résistance, dyslipidémies, HTA…etc). Si les effets de l'exercice physique sur la glycémie ont été bien mis en évidence et expliqués par la consommation musculaire de l'énergie provenant du glucose, les données expérimentales ont également relevé une nette amélioration de l'humeur du patient, de la sensation de bien être et de la qualité de vie (14-15). La pratique d'AP est prouvée comme bénéfique à la prévention des maladies métaboliques et de leurs complications ; cependant elle demeure relativement insuffisante sans respect d'une alimentation contrôlée. Le diabète est une maladie qui demande une bonne assimilation de son évolution et de ses risques de complications, afin d'adapter un équilibre entre les apports et les dépenses énergétiques d'une part, et le traitement médicamenteux d'autre part. Pour être efficace et contribuer à la stabilisation durable de la maladie, l'activité physique doit être pratiquée de façon régulière et adaptée à l'état de santé et la condition physique du patient. Cette pratique doit obéir à des principes physiologiques communs à tout entrainement :

- Le principe de surcharge qui dicte d'ajouter une charge de travail aux efforts physiques imposés par les gestes de la vie quotidienne
- Le principe d'élévation graduelle de la charge de travail, qui tient compte de l'adaptation progressive de l'organisme
- Le principe de l'individualisation de la charge qui impose une évaluation préalable de la condition physique de la personne concernée, afin d'adapter l'effort
- Le principe de spécificité de la charge qui exige le choix des caractéristiques de l'effort (intensité et durée) en fonction de l'objectif fixé
- Le principe de réversibilité qui renseigne sur les risques de perte rapide des effets de l'exercice en cas d'arrêt de pratique.■

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Alimentation et exercice physique : une priorité de santé publique (en ligne) 2011

2. Campos and al " Prevalence of cardiovascular risk factors in rural and urban Costa Rica " Circulation fevrier 1992 Vol 85 N°2 p 648-658

3. Hamman R.F " Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)" Diabetes Metab Rev Dec 1992 Vol 8 N°8 p287-338

4. Pan X.R and al "Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study". Diabetes care Avril 1997 Vol 20 N°4 p 537-544

5. Gregg and al "relationship of walking to mortality among US adults with diabetes" Arch Intern. Med Juin 2003. Vol 163 N°12 p 1440-1447

6. Réseau Gentiane " Quelle intensité ? " 2011

7. Gautier. J.F. ALFEDIAM (en ligne) 1998

8. Duclos. M et coll « Activité physique du diabète de type 2 » Médecine des maladies métaboliques 2010 Elsevier

9. Sigal. R and al " effects of aerobic training or both on glycemic control in type 2 diabetes : a randomized trial " Ann. Intern.Med vol 147 N°6 p 357-369 Sept 2007

10. Umpierre. D and al " Physical activity advice or structured exercise training and association with HBA1c levels in type 2 diabetes : a systematic review and meta analysis " JAMA Mai 2011 vol 305 N°17 p 1790-1799

11. Marcoz. N " Guide pratique de diabétologie à l'usage du personnel infirmier " PIC EHC V1 sept 2013

12. Health US. OF « Physical activity guidelines for Americans : be active, healthy and happy : united States Govt Printing office 2008

13. Lignes d'action recommandées par l'UE en matière d'activité physique (en ligne)

14. Tuomilehto. J and al « Prevention of type 2 diabetes mellitus bay changes in lifestyle among subjects witj impaired glucose tolerance » N.Engl.J.Med. Mai 2001 Vol 344 N°18 o 1343-1350

15. Knowler. W and al " Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or merformin" N.Engl.J.Med Fevrier 2002 Vol 346 N°6 p 393-403

16. HU. G and al "Physical activity, cardiovascular risk factors and mortality among Finnish adults with diabetes" Diabetes care Avril 2005 Vol 28 N°4 p 799-805

17. OMS. « Obésité : Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale ». Organisation Mondiale de la Santé, série de rapports techniques 2010

18. INSERM. Activité physique : contexts et effets sur la santé 2008

19 . Profil des pays pour le diabète, prévalence du diabète et des facteurs de risque OMS 2016

DIAGUANID® Comprimé à 850 et 1 000 mg Metformine (DCI) chlorhydrate

L. Griene

FORMES et PRÉSENTATIONS: Comprimés pelliculés à 850 mg, boites de 30, 90 et 120 mg. Comprimés pelliculés sécables à 1000 mg, boite de 30. **COMPOSITION:** Principe actif: Chlorhydrate de metformine (DCI). Excipients: DIAGUANID® à 850 mg Noyau: Povidone K30, Stéarate de magnésium. Pelliculage: Hydroxypropylméthyl cellulose, propylène glycol, dioxyde de titane. DIAGUANID® à 1 000 mg: Noyau: Povidone K30, Stéarate de magnésium. Pelliculage: Hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC), Macrogol 400, Macrogol 8000. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Chez l'adulte, DIAGUANID® peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, DIAGUANID® peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline. Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ≥ 90 mL/min). En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux: La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas. Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Chez les patients prenant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 g par jour), il est possible de remplacer deux comprimés de Diaguanid® 500 mg par 1 comprimé de Diaguanid® 1000 mg. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes. Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter le traitement précédent, et de le substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus. En association avec l'insuline: La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou 850 mg, 2 ou 3 fois par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie. Sujet âgé: Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire. Insuffisance rénale: Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois. Population pédiatrique: En monothérapie ou en association avec l'insuline: Diaguanid® peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent. La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas. Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients de ce médicament. Tout type d›acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique). Précoma diabétique. Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min). Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que: déshydratation, infection grave, choc. Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que: insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc. Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme. **MISE EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI:** Acidose lactique: L›acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique. En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé. Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D›autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d›alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique. Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d›acidose lactique. L›acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d›un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate. Fonction rénale : Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale. Fonction cardiaque : Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisé. La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable. Administration de produits de contraste iodés: L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entrainera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d›imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. Intervention chirurgicale: La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l›alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. Population pédiatrique: Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier le traitement par la metformine. Aucun effet de la metformine sur la croissance et la puberté n'a été détecté au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme sur ces points spécifiques n'est disponible. De ce fait, chez les enfants traités, et particulièrement chez les enfants pré-pubères, une surveillance attentive des effets de la metformine sur ces paramètres est recommandée. Enfants âgés de 10 à 12 ans: Seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'efficacité et la tolérance de la metformine chez ces enfants ne différaient pas de l'efficacité et de la tolérance chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant de 10 à 12 ans. Autres précautions: Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypocalorique. Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement. La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémiants ou les méglitinides). **INTERACTIONS AVEC D›AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D›INTERACTIONS:** Associations déconseillées: Alcool: Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d›insuffisance hépatique. Produits de contraste iodés : La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d›imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. Associations faisant l›objet de précautions d'emploi : Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d›acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l›enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l›angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l›anse. Lors de l'introduction ou de l›utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire. Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques : Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajustez si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l›arrêt de celui-ci. Les transporteurs de cations organiques (TCO): La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2. La co-administration de metformine avec: les inhibiteurs de TCO1 (comme le verapamil) peuvent réduire l›efficacité de la metformine. Les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l›absorption gastro-intestinale et l›efficacité de la metformine. Les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutegravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandetanib, l›isavuconazole) peuvent diminuer l›élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine. Les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l›olaparib) peuvent altérer l›efficacité et l›élimination rénale de la metformine. La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d›insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l›ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs / inducteurs des TCO peuvent altérer l›efficacité de la metformine. **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT:** Grossesse: Un diabète non contrôlé pendant la grossesse (gestationnel ou permanent) est associé à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale. Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine mais d'utiliser l'insuline pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de réduire les risques de malformations fœtales. Allaitement: La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité. Cependant, les données disponibles étant limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant. Fertilité : La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration de doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme rapportée à la surface corporelle. **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES:** La metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Par contre, il convient d'attirer l'attention du patient sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémiants, l'insuline, les méglitinides). **EFFETS INDÉSIRABLES:** Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont les suivants: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses. Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante: très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100, rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare: < 1/10 000. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très rare: Acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique. Affections du système nerveux: Fréquent: Perturbation du goût. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: Troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Affections hépatobiliaires: Très rare: Cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Très rare: Réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire. Population pédiatrique: Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité. **SURDOSAGE:** Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g bien que dans de telles conditions une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse. **PHARMACODYNAMIE:** Classe pharmacothérapeutique: Antidiabétiques oraux. Biguanides. Mécanisme d'action: La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie. La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes : En réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose. Enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose. La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour. Effets pharmacodynamiques : Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids. Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides. Efficacité et sécurité clinique : L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes présentant un diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré : Une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), p=0,0023, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients), p=0,0034 ; Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète: metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, p=0,017 ; Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale: metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 années-patients (p=0,011) et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients (p=0,021) ; Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul 18 événements pour 1000 années patients (p=0,01). Lorsque la metformine a été utilisée en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice clinique n'a pas été démontré. Dans le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez certains patients, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré. Population pédiatrique : Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte. **PHARMACOCINETIQUE:** Absorption: Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (Cmax) est atteinte en 2,5 heures (Tmax) environ. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (Cmax) n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales. L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue. Distribution: La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres. Biotransformation: La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme. Élimination: La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. Caractéristiques des groupes de patients particuliers: insuffisance rénale: Les données disponibles chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée étant rares, aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine n'a pu être réalisée dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, l'adaptation posologique devra être effectuée en fonction de l›efficacité clinique et de la tolérance. Population pédiatrique: Etude à dose unique : après une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant était similaire à celui observé chez des adultes sains. Etude à doses répétées : les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'exposition systémique (AUC0-t) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE:** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité reproductive, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE: LISTE I. DÉCISION D'ENREGISTREMENT:** Diaguanid® 850 mg: 05/ 14 A 007/003. Diaguanid® 1000 mg: 14/14 A 224/003.

EFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30-44	1000 mg	
<30		La metformine est contre-indiquée.

Nouveaux traitements du diabète de type 2

M. Gourine (mouna.gourine@gmail.com)
Service de Médecine Interne, CHU Oran,

RÉSUMÉ

Nous assistons depuis ces dernières années à l'arrivée de nouveaux traitements du diabète de type 2 (DT2), suite à la découverte de nouvelles voies physiopathologiques du diabète. Les thiazolinediones, puis les incrétines et les inhibiteurs des SGLT2 sont venus ainsi renforcer l'arsenal thérapeutique du DT2. Parallèlement, les déconvenues subies par les thiazolinediones après leur commercialisation ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) à ajouter comme obligation, avant la commercialisation de tout nouvel antidiabétique, de prouver en plus de son efficacité sur les paramètres glycémiques, celle de son innocuité cardio-vasculaire. C'est ainsi que depuis 2008 ont été plubliés les résultats de nombreux essais cliniques pour la mise sur le marché d'analogues du GLP1 (GLP1-RA), d'inhibiteurs DPP4(i-DPP4) et d'inhibiteurs SGLT2 (i-SGLT2). Les effets bénéfiques révélés sur la réduction des évènements ischémiques et de la mortalité CV de certains GLP1-RA mais aussi des i-SGLT2, lesquels de plus, réduisent le risque de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque semblent conduire vers un changement de paradigme dans la stratégie thérapeutique des patients DT2. Au-delà du contrôle glycémique, de l'action sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaires (FDR CV) tels que le poids, la pression artérielle, les paramètres lipidiques, d'un faible risque d'hypoglycémie, la protection cardio-vasculaire constitue un critère de choix supplémentaire dans les stratégies de traitement à adopter chez les patients DT2.

INTRODUCTION

A l'instar d'autres pays du monde, l'Algérie, pays en pleine transition épidémiologique, est concernée par la pandémie du diabète. La progression de la prévalence du diabète est par ailleurs inhomogène selon les pays, plus rapide dans les pays en développement (augmentation du nombre de patients diabétiques de 69% dans les pays en développement versus 20% pour les pays développés). En Algérie, le diabète de type 2 (DT2) concerne 3.5% environ des Algériens de 40 à 44 ans, près de 10% des 50 - 54 ans et 17% des 65 - 69 ans [1].

De nombreuses avancées thérapeutiques ont marqué ces dernières années un tournant dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 (DT2). En effet, alors que la découverte de l'insuline en 1921 a permis aux patients diabétiques de type 1 de survivre, les objectifs du traitement aujourd'hui, aussi bien pour le DT1 que pour le DT2, sont de prévenir les complications liées au diabète tout en préservant la qualité de vie des patients. La question du coût du traitement constitue également un enjeu majeur, supporté de manière plus ou moins importante par les états.

Un traitement individualisé, centré sur le patient est la règle. Néanmoins, au-delà du strict contrôle glycémique, c'est toute la réflexion sur la stratégie thérapeutique à adopter qui est appelée à évoluer à la lumière des propriétés de protection cardio-vasculaire (CV) attribuées à des molécules de nouvelles classes thérapeutiques.

Cet article a pour but de dresser un panorama succinct des différentes avancées pharmaceutiques survenues dans le DT2 au cours des dix dernières années, et qui concerne essentiellement les incrétino-mimétiques et les inhibiteurs SGLT2.

NOUVELLES CLASSES THÉRAPEUTIQUES DANS LE DT2 : VERS UN NOUVEAU PARADIGME

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire (FDR CV) indépendant. La mortalité y est essentiellement d'origine CV. Aussi, la prévention de ces complications constitue la clé de voûte du traitement.

Les bénéfices d'un bon contrôle glycémique sur la survenue des complications microvasculaires ne sont plus à prouver. Néanmoins, ce n'est que récemment, qu'ont été démontrés les effets bénéfiques d'un contrôle métabolique précoce sur la survenue des évènements cardio-vasculaires (ECV).

En effet, l'étude UKPDS ayant comparé prospectivement deux groupes de patients avec un diabète récent à l'inclusion, le premier intensif et le second conventionnel, a mis en exergue un effet favorable sur la réduction des complications microvasculaires après 10 ans de suivi, alors que l'effet bénéfique sur la réduction des ECV dans le groupe initialement traité intensivement n'a pu être identifié que 10 ans après la fin de l'étude, alors même que les niveaux glycémiques entre les deux groupes étaient redevenus similaires. Un effet de mémoire glycémique ou littéralement d'héritage d'un bon contrôle glycémique a donc été suggéré (« legagy effect ») [2].

L'étude UKPDS a également permis de mettre en évidence des effets bénéfiques notables de la metformine sur la réduction de la mortalité liée au diabète, essentiellement d'origine cardiovasculaire ainsi que d'IDM avec, respectivement, une diminution de 42% et de 39% [3]. La metformine trouve aujourd'hui son indication en première ligne de traitement, à la fois en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique mais aussi en termes de sécurité et de protection cardio-vasculaire dans toutes les recommandations publiées.

Ensuite, différents essais cliniques randomisés dont l'objectif était de démontrer l'effet bénéfique du contrôle glycémique sur la survenue d'ECV ont conclu globalement à la nécessité d'un contrôle glycémique précoce, les bénéfices les plus importants étant observés chez les patients dont la durée du diabète était la moins longue, et avec des scores calciques les plus bas.

L'étude STENO-2 a souligné également que les stratégies de prévention CV les plus efficaces, sont celles qui reposent sur un traitement optimisé de tous les FDR CV associés au diabète [4].

Aujourd'hui, au-delà du contrôle glycémique et du fait de la découverte récente de propriétés de cardio-protection de nouvelles thérapeutiques du diabète, le raisonnement actuel est en pleine évolution, orienté vers une prescription de thérapeutiques cours du diabète qui, non seulement permettraient de réduire l'HbA1c avec une bonne tolérance mais aussi qui auraient des effets bénéfiques sur le risque d'ECV et d'insuffisance cardiaque.

Incrétines

L'effet incrétine, identifié en 1964 et caractérisé une insulinosécrétion 30 à 40% plus importante lors d'une administration d'une charge glucosée par voie orale comparativement à une administration d'une même charge glucosée par voie veineuse, a ouvert le champ de nouvelles recherches.

Il a permis l'identification de(s) l'hormone(s) responsable(s), la description de l'axe dit entéro-insulaire et l'identification d'une nouvelle voie physiopathologique et thérapeutique du diabète car cet effet physiologique est diminué au cours du DT2 [5,6,7].

Les deux hormones naturelles responsables sont le GIP (Glucose dependent insulinotropic polypeptide), produit par les cellules K de la partie initiale de l'intestin grêle, découvert en 1970 et le GLP1 (glucagon-like peptide de type 1, sécrété par les cellules L de l'intestin, découvert en 1983. La demi-vie du GLP1 est très courte de l'ordre d'une à deux minutes, du fait d'une inactivation rapide par une enzyme : la dipeptidyl-peptidase IV (DPP4).

Elles ont pour caractéristique d'avoir un effet insulinotrope et freinateur de la sécrétion de glucagon gluco-dépendante. Elles représentent ainsi la première voie pharmacologique d'action sur la sécrétion de glucagon. En effet, tous les types de diabètes décrits à ce jour comportent un excès de glucagon, mais aucune voie thérapeutique, à ce jour, n'a pu encore être développée chez l'homme [8].

La découverte de l'exendine-4 dans la salive du monstre de Gila, un analogue du GLP1 résistant à la dégradation enzymatique par la DPP4, a permis de développer plusieurs molécules de la classe des analogues du GLP1 (appelés incrétino-mimétiques ou agonistes synthétiques des récepteurs du GLP1), et en parallèle le développement de molécules inhibant la dégradation du GLP1 par les DPP4 (dénommées gliptines ou inhibiteurs des DPP4).

Ces deux classes de médicaments ont pour propriété principale d'avoir une action régulatrice de la glycémie, gluco-dépendante, en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant celle du glucagon.

Analogues du GLP1 (GLP1-RA)

Plusieurs molécules ont été développées, mises sur le marché européen, asiatique ou européen telles que l'éxénatide, le liraglutide, l'albiglutide et le dulaglutide. En Algérie, seul le liraglutide est disponible actuellement.

● Propriétés pharmacologiques :

Les analogues du GLP1 sont des peptides dégradés par le suc gastrique. Ils s'administrent donc sous forme d'injections sous-cutanées. Ils stimulent la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, ralentissent la vidange gastrique et réduisent la sécrétion de glucagon en post-prandial. Ils agissent également sur les centres du contrôle de l'appétit au niveau du système nerveux central, avec un effet satiétogène, ainsi qu'une réduction de la prise alimentaire. Une perte pondérale y est donc généralement associée [9].

Les effets favorables, précoces, observés des GLP1-RA sur les paramètres tensionnels, lipidiques sont expliqués par une expression large des récepteurs du GLP1 dans le tissu vasculaire, notamment au niveau des cellules endothéliales mais également au niveau des cardiomyocytes.

● Efficacité glycémique :

La réduction moyenne de l'HbA1c obtenue avec ces molécules est de l'ordre de 1 à 1.5%. Ces médicaments ont également pour avantage de favoriser une perte de poids (de l'ordre de 1 à 4 kg) et de ne pas être pourvoyeurs d'hypoglycémies [10,11].

● Sécurité cardio-vasculaire :

La preuve de la sécurité CV doit être apportée pour tout nouveau médicament antidiabétique depuis 2008. Alors que les études de sécurité CV démontraient leur innocuité pour les inhibiteurs DPP4 une réduction de la survenue d'ECV était enregistrée dans les essais cliniques réalisés pour certains agonistes des récepteurs GLP1 (études LEADER et SUSTAIN-6).

Les études LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [12], et SUSTAIN 6 (Trial to evaluate cardiovascular and

other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes)[13], ont ainsi démontré non seulement la sécurité CV du liraglutide (en une injection/jour) et du semaglutide (une injection/semaine) respectivement mais aussi une réduction du risque de survenue d'ECV majeurs de l'ordre de 14 et de 24% respectivement sur le critère composite primaire : décès d'origine CV, infarctus du myocarde (IDM) non fatal et Accident Vasculaire Cérébral (AVC) non fatal.

Bien que les molécules de cette nouvelle classe thérapeutique soient aujourd'hui reconnues comme ayant un effet favorable à la fois sur la glycémie, le poids, mais aussi sur la pression artérielle avec une baisse moyenne de la PAS de 1 à 7 mm Hg, le profil lipidique avec une réduction du taux de triglycérides, ainsi qu'une baisse du LDL et une hausse du HDL cholestérol [10], les effets favorable sur le plan CV décrits pour le liraglutide et le semaglutide semblent être liés à d'autres mécanismes. Par ailleurs, soulignons que l'effet bénéfique global observé dans ces 2 essais ne concernait, dans le détail, pas les mêmes évènements : une réduction significative du risque d'AVC dans l'étude SUSTAIN-6 comparant le semaglutide avec le placebo était mise en évidence, sans effet sur la mortalité globale ou d'origine CV tandis que, dans l'étude LEADER, ce dernier effet était significatif, mais avec une réduction non significative du risque d' IDM et d'AVC (en comparaison du liraglutide avec le placebo [14].

Une méta-analyse récente menée sur les GLP1-RA de longue durée d'action (liraglutide et semaglutide) confirme néanmoins l'effet favorable sur les ECV majeurs de l'ordre de 15%, effet retrouvé aussi bien pour l'IDM non fatal (16%) que pour l'AVC non fatal (18%) ou la mortalité (13%) [15].

Notons toutefois, que d'autres essais cliniques, dont les objectifs étaient similaires aux deux précédents n'ont mis en évidence qu'une neutralité d'effet sur le plan CV, sans effet bénéfique significatif pour la survenue d'ECV majeurs : *L'essai ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome)*, avec le lixisénatide versus placebo, a inclus 6068 patients DT2 dans les suites d'un IDM ou d'un angor instable, avec un suivi médian de 25 mois. La non-infériorité mais pas la supériorité du lixisénatide concernant le critère composite primaire (décès d'origine cardio-vasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal) a été mise en évidence. Il n'y avait pas de différence avec le groupe placebo concernant d'autres critères notamment le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [16].

La méta-analyse conduite dans le cadre du programme HARMONY (effect of albiglutide, when added to standard blood lowering therapies, on major cardiovascular events in subjects with type 2 diabetes) pour l'albiglutide, portant sur 8 essais cliniques de phase III et d'un essai de phase IIb a également confirmé la non infériorité de l'albiglutide concernant le même critère composite primaire comparativement au placebo et aux autres comparateurs actifs tels que le glimépiride, l'insuline glargine, l'insuline lispro, le liraglutide, la pioglitazone, et la sitagliptine). D'autres résultats concernant cette étude sont attendus cette année (2018) [17].

D'autres essais cliniques sont en cours : *l'essai clinique EXSCEL (EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering)* dont l'objectif est de déterminer l'impact de l'éxénatide administré de manière hebdomadaire sur le risque de survenue d'ECV [18], et *l'essai REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes)* pour le dulaglutide, débuté en 2011 sur plus de 9000 sujets. Les résultats sont également attendus dans le courant de l'année 2018.

● Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables des récepteurs agonistes du GLP1 sont digestifs : nausées, vomissements et diarrhées sont les symptômes les plus fréquemment rapportés. Ils s'estompent généralement avec le temps. Conseiller les patients de réduire leur ration alimentaire et de stopper la prise alimentaire dès la survenue de la sensation de satiété permet d'améliorer la tolérance de ces médicaments. Il est également recommandé de commencer un traitement par GLP1-RA aux doses minimales et d'augmenter ensuite progressivement la posologie.

Les réactions au point d'injection sont également fréquentes. Le changement d'aiguille doit être réalisé à en veillant également à varier les sites d'injection (bras, cuisse, abdomen) et à une bonne hygiène afin de réduire le risque infectieux.

● Contre-indications :

Les principales contre-indications des GLP1-RA sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient, le diabète de type 1, la céto-acidose diabétique et l'insuffisance rénale (clairance calculée de la créatinine < 30 ml/min). Ces médicaments ne sont pas recommandés en cours de grossesse ou d'allaitement.

Inhibiteurs DPP4 (i-DPP4)

La saxagliptine, la vildagliptine, la sitagliptine, la linagliptine sont les molécules actuellement commercialisées sur le marché mondial. En Algérie, seule la vildagliptine est actuellement disponible.

● Propriétés pharmacologiques :

Les gliptines, en inhibant la DPP4, agissent sur la glycémie en augmentant la biodisponibilité du GLP1 endogène. Elles sont généralement mieux tolérées que les GLP1-RA car ne s'accompagnent ni de nausées, ni de vomissements. Elles n'entraînent pas non plus de ralentissement de la vidange gastrique.

● Efficacité glycémique :

Leur effet sur l'équilibre glycémique est modeste avec une perte moyenne d'HbA1c de l'ordre de 0,5 à 1%, neutre sur le poids, sans être pourvoyeurs d'hypoglycémies [10].

● Sécurité cardio-vasculaire :

Plusieurs essais ont été menés avec les i-DPP4, démontrant globalement un effet neutre dans la survenue d'ECV. L'ensemble de ces essais cliniques ont été menés sur des populations de patients DT2 à haut risque CV en prévention primaire ou secondaire.

Les études EXAMINE (EXAMINation of cardiovascular outcomEs: alogliptin vs. standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome) et SAVOR-TIMI (53 (Saxagliptin Assessment of Vascu-

lar Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) avaient pour objectifs de prouver l'efficacité et la sécurité cardio-vasculaire d'utilisation respectivement de l'alogliptine et de la saxagliptie, sur le critère composite primaire : décès d'origine CV, IDM et AVC non fatals. Toutes deux ont démontré la non infériorité par rapport au placebo, en association à un traitement classique du DT2, en termes d'évènements ischémiques avec un HR respectivement de 0.96 (avec une limite supérieure de l'Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%) à 1.16, p< 0.001), et de 1.00 (IC 95% : 0.89 to 1.12) [19,20].

Néanmoins, dans les deux études, une tendance à l'augmentation du risque de survenue d'insuffisance cardiaque était objectivée dans l'étude EXAMINE [21], et une augmentation significative du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI (HR = 1.27; IC à 95% : 1.07-1.51, p=0.007) [19]. Les études en sous-groupe ont permis d'identifier que ces évènements étaient survenus chez des patients ayant préalablement, une insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 60 ml/min, une insuffisance cardiaque, des taux élevés de NT- proBNP [22]. Ceci a conduit à l'établissement d'une précaution d'emploi de la saxagliptine chez les patients DT2 insuffisants cardiaques. L'essai clinique TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), comparant la sitagliptine à un placebo, a également démontré sa non infériorité concernant la survenue d'évènements ischémiques (HR = 0.98, 95% CI 0.88 to 1.09, p<0.001), tout en démontrant l'absence d'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [23].

● Effets indésirables :

Ces médicaments sont généralement bien tolérés cliniquement.

● Contre-indications :

Les contre-indications des i-DPP4 sont une hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient, le diabète de type 1 et l'acido-cétose diabétique. Certains DPP4 sont contre-indiqués ou nécessitent une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale chronique. Ils sont tous proscrits pendant la grossesse et l'allaitement.

Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (i-SGLT2) ou gliflozines

La dapagliflozine, la canagliflozine, l'empagliflozine, l'ipragliflozine, la tofogliflozine et la luséogliflozine sont actuellement disponibles sur le marché de certains pays du monde, notamment au Japon, où tous sont commercialisés. Aucune de ces molécules n'est actuellement disponible en Algérie.

Propriétés pharmacologiques

Au cours du DT2 existe une augmentation de la réabsorption rénale de glucose, contribuant ainsi en partie au déséquilibre glycémique. Par ailleurs, l'expression des récepteurs SGLT2, essentiellement rénale, est également accrue dans le DT2. Elle est rendue responsable de 20% d'augmentation de la réabsorption tubulaire de glucose [24,25]. Les récepteurs SGLT2 sont principalement localisés au niveau de la partie proximale du tube contourné proximal et sont responsables de la réabsorption de 90% du glucose filtré quotidiennement par les reins [26].

La voie des inhibiteurs des SGLT2 permet d'agir sur ce mécanisme en inhibant cette réabsorption. Ils favorisent ainsi la fuite urinaire de glucose et participent efficacement au contrôle glycémique indépendamment d'une action sur l'insuline. Le risque hypoglycémique est ainsi faible en dehors d'une association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insulinothérapie.

Efficacité glycémique

Dans les essais cliniques réalisés, la baisse moyenne de l'HbA1c rapportée variait entre 0.54 et 1.45% chez des patients dont l'HbA1c était comprise entre 7.9 et 9.1% [27]. Ces médicaments semblent également améliorer la fonction béta-cellulaire pancréatique dès le premier jour de son administration, effet maintenu dans le temps, ainsi que du pic de sécrétion insulinique après charge en glucose [27]. L'insulinosensibilité au niveau des tissus périphériques est également améliorée. Il apparaît ainsi que l'effet sur le contrôle glycémique est d'autant plus important que la glycémie au départ est élevée, et se réduit ensuite.

Effets sur les facteurs de risque cardio-vasculaire

- Perte de poids : La perte de poids observée avec cette nouvelle classe de médicament, de l'ordre de 2 à 5% du poids corporel, est expliquée par la perte calorique par glycosurie et par la diurèse osmotique ainsi provoquée, mais aussi par une perte en tissu graisseux viscéral. La perte en tissu graisseux compterait pour 70% de la perte pondérale enregistrée chez les patients. La perte pondérale survient généralement au cours des 12 à 26 premières semaines de traitement, puis une stabilisation est constatée.
- Baisse de la pression artérielle : Une baisse de la pression artérielle systolique de 4.45 mm Hg, et de 1.6 mm Hg pour la pression artérielle diastolique est mise en exergue [28]. Cet effet est observé quel que soit le type de i-SGLT2 utilisé (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine) [28,29].
- Profil lipidique : D'un point de vue lipidique, une discrète augmentation du taux de LDL et de HDL cholestérol est à noter.
- Ces médicaments augmentent également l'excrétion urinaire de l'acide urique [27].

Sécurité cardio-vasculaire

Sur le plan cardio-vasculaire, plusieurs essais cliniques ont démontré non seulement la non infériorité concernant la sécurité CV mais ont établi la supériorité de ces molécules, avec une réduction de risque de survenue d'ECV fatal ou non (critère composite : décès d'origine CV, IDM et AVC non fatals). Ils permettent également de réduire l'incidence de survenue d'une insuffisance cardiaque et du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Ceci est apparu dès la publication du premier essai clinique de sécurité CV l'empagliflozine (EMPA-REG outcome). Cet essai (EMPAgliflozin cardiovascular OUTCO-

ME events in type 2 diabetes mellitus patients) a porté sur 7020 patients ayant un antécédent d'ECV (antécédent d'IDM, d'angor instable, ou d'AVC datant de plus de 2 mois, coronaropathie ou artériopathie périphérique documentée). Le suivi médian a été de 3,1 ans. Il a démontré successivement la non infériorité mais surtout la supériorité de l'empagliflozine sur le critère de jugement principal : critère composite comprenant la mortalité CV, les IDM et les AVC non fatals. La réduction du risque sur ce critère était de 14% (Hazard Ratio (HR) = 0,86 ; IC 95 % : 0,74-0,99), p < 0,001 pour l'infériorité, p= 0.04 pour la supériorité). La mortalité CV était réduite de 38% (HR = 0.62; IC 95% : 0.49-0.77, p<0.001), la mortalité de toute cause de 32% (HR = 0.68; IC 95% : 0.57-0.82, p<0.001). La réduction significative du nombre de mort subites et de la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque explique cet effet favorable sur la réduction de la mortalité globale. Il n'était en effet pas observé de réduction significative du risque d'IDM fatal ou non fatal avec un HR à 0.87 (IC 95% : 0,70-1,09, p= 0.23), et même qu'une tendance à l'augmentation, bien que non significative, du risque d'AVC fatal ou non fatal de l'ordre de 18% (HR = 1.18 ; IC 95% : 0,89-1,56, p = 0.26) était mise en exergue [30]. Cet essai a également démontré une réduction de 35% de l'incidence d'insuffisance cardiaque (p=0.002) et du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 34% [30,31].

D'autres essais cliniques ont suivi, notamment l'étude CANVAS (CANVAS : CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) qui a également permis de confirmer que le risque de décès d'origine CV et d'insuffisance cardiaque était réduit de 22% (HR = 0.78 ; IC 95% : 0.67-0.91), de 33% pour le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR = 0.67; IC 95% : 0.52-0.87).

Le bénéfice sur l'insuffisance cardiaque apparaît même plus important chez les patients ayant, à l'inclusion une insuffisance cardiaque, comparativement aux patients qui en étaient indemnes. La réduction du risque d'hospitalisation est estimée à 41% et à 13% respectivement [32].

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées avec différentes molécules de cette classe et semblent démontrer que les effets bénéfiques observés en termes de mortalité CV et d'insuffisance cardiaque soient liées spécifiquement à la classe. Celle de Wu et al, publiée en 2016, démontre une réduction globale du risque d'insuffisance cardiaque, d'ECV majeurs, de décès d'origine CV et de mortalité de toute cause respectivement de 35%, 16%, 37% et 29% [33].

Une étude plus récente, étudiant les effets des différents i-SGLT2 de par le monde, permet de confirmer les effets bénéfiques de cette classe non seulement pour la réduction de la mortalité globale, cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mais aussi pour le risque d'IDM, réduit de 18% et d'AVC, réduit de 32% [34].

Effets de protection rénale

Sur le plan rénal, plusieurs données semblent confirmer un effet favorable de ces médicaments sur la préservation de la fonction rénale.

Un ralentissement du déclin de la fonction rénale ainsi qu'une baisse de l'albuminurie sont également décrits [35].

Effets indésirables

- Infections du tractus génito-urinaires : Les infections urinaires sont fréquentes au cours du diabète. Elles sont plus souvent rapportées chez les patients sous i-SGLT2, essentiellement chez les femmes ainsi que les patients ayant des antécédents d'infection urinaire. Elles sont généralement peu sévères, simples et se résolvent sous traitement antibiotique standard [36]. Les infections et génitales sont significativement plus fréquentes aussi bien chez les femmes (vaginites) que chez les hommes (balanites) [37].
- Acido-cétose : Quelques cas de céto-acidoses ont été rapportés, rattachés à une utilisation en dehors des recommandations chez des patients diabétiques de type 1, ou dans le DT2, à l'occasion d'autres circonstances favorisantes telles qu'une affection intercurrente aigue, un processus infectieux une chirurgie récente, l'arrêt d'une insulinothérapie ou une prise d'alcool. Ce risque apparaît négligeable lorsque ces médicaments sont utilisés à bon escient, dans le respect de leurs indications [38].
- Effets liés à l'action diurétique des i-SGLT2 : Hypotension orthostatique, insuffisance rénale aigue, liées une diurèse augmentée ont été rapportées pour des patients âgés de plus de 75 ans, ou sous diurétique préalablement ou encore ayant une insuffisance rénale. Lors de l'initiation du traitement, une augmentation modérée de la créatininémie est observée, mais qui régresse ensuite. On note également une augmentation de l'hématocrite de 1 à 6% qui peut persister plusieurs mois après le début du traitement [37].
- Risque d'amputation et de fractures osseuses : Les études CANVAS et CANVAS-R ont rapporté un risque majoré d'amputation des orteils et du métatarse avec l'utilisation de la canagliflozine chez les patients DT2 à haut risque d'ECV ou ayant un antécédent d'ECV [32,35]. La la Food and Drug Administration (FDA) a d'ailleurs pris position en faveur d'une restriction de la prescription de la canagliflozine pour ce profil de patients. Cela n'a pas pu être ni confirmé ni infirmé pour l'empagliflozine étant donné qu'il n'avait pas été prévu dans le schéma de l'étude initial le report systématique d'évènements tels qu'une amputation. L'étude CANVAS a également révélé un risque augmenté de fractures osseuses, à l'origine d'une mise en garde émise par la FDA pour la canagliflozine. Pour la dapagliflozine, l'essai clinique DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on the incidence of CardiovascuLAR Events-TIMI group 58) est en cours. Les résultats sont prévus en 2019.
- Risque de malignité : Les études menées ne montrent pas de surrisque de néoplasie dans les différents essais. Néanmoins, il existe une tendance à une augmentation du risque de cancer de vessie, de cancer du sein chez la femme et de cancer de la prostate chez l'homme, et sans qu'un lien de causalité n'ait pu être établi [37].

Contre-indications

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient, le diabète de type

1, la céto-acidose diabétique, l'insuffisance rénale chronique sévère et terminale. Ces médicaments sont également proscrits chez la femme enceinte ou allaitante.

Thiazolinediones ou glitazones

Trois molécules ont été développées : la tosiglitazone, la rosiglitazone et la pioglitazone. La tosiglitazone a été rapidement retirée en raison d'une hépatotoxicité. La rosiglitazone et la pioglitazone sont commercialisées dans seulement quelques pays du monde dont les Etats-Unis.

Propriétés pharmacologiques

Les thiazolinediones sont agonistes de récepteurs nucléaires PPAR (peroxysome proliferator activated receptor). De nombreux effets favorables leur ont été associés, notamment d'insulinosensibilisation, métaboliques dont une amélioration du profil lipidique (LDL et HDL cholestérol) et vasculaires tels qu'une amélioration de la fonction endothéliale.

Efficacité glycémique

La pioglitazone entraîne une baisse moyenne de l'HbA1c de l'ordre de 0.5% [39].

Effets indésirables

Prise de poids, oedèmes et risque de fractures osseuses sont les effets les plus fréquemment rapportés, de même que des troubles visuels (généralement transitoires). Il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer, et notamment de cancer de vessie, avec la pioglitazoneà à la lumière des dernières études publiées [40].

Contre-indications

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient, une insuffisance cardiaque ou un antécédent d'insuffisance cardiaque, la céto-acidose diabétique, l'insuffisance hépatique.

Thiazolinediones et sécurité cardio-vasculaire

L'histoire des thiazolinediones est tout à fait singulière. Ces molécules ont conduit à plusieurs controverses à l'heure où l'étude de la sécurité CV des antidiabétiques n'avait pas encore l'importance qu'on lui reconnaît aujourd'hui. Elles ont été à l'aube de l'ère dictée par la FDA de l'obligation de prouver l'innocuité cardiovasculaire de tout nouvel agent antidiabétique. Avant cette date, l'approbation pour la commercialisation des antidiabétiques n'était délivrée que sur la base d'une efficacité sur les paramètres glycémiques.

Tout commence en 2007, avec la publication de Nissen d'une méta-analyse sur la rosiglitazone incluant 42 essais cliniques [41]. Cette méta-analyse avait pour objectif d'étudier les effets CV de la rosiglitazone par rapport à d'autres médicaments antidiabétiques.

Les résultats retrouvés ont été à l'opposé de ceux attendus et concluaient à une augmentation significative du risque d'IDM de 43% (HR/ 1.43 ; IC 95% : 1.03-1.98, p=0.03) et à une tendance non significative d'augmentation du risque de décès d'origine CV (HR :0.64 ; IC 95% : 0.98-2.74, p=0.06). L'essai clinique prospectif qui a suivi avec la rosiglitazone (RECORD : Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes), publié en 2009, et dont l'objectif était de déterminer les effets CV de la rosiglitazone n'a pas pu infirmer les résultats précédents, même si les données étaient plus rassurantes. Les résultats étaient comparables pour les deux groupes (rosiglitazone versus placebo) pour le critère composite principal (décès, hospitalisation pour une cause CV), de même que pour les décès d'origine CV, les IDM et les AVC [42].

Concernant la pioglitazone, l'essai publié en 2005 a également été source de controverses. PRO-Active (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) est un essai contrôlé randomisé, mené sur 5238 patients DT2 à haut risque CV avec une durée moyenne de suivi de 34,5 mois. Son objectif principal, ambitieux, était de prouver que la pioglitazone permettait de réduire la morbi-mortalité CV des patients DT2 à haut risque CV. La controverse a été suscitée en raison des résultats non significatifs sur le critère composite principal (HR = 0.90 ; IC 95% :0.80 – 1.02 ; p =0.095). Ce critère était très large et comprenait la mortalité de toutes causes, l'IDM non fatal y compris l'IDM silencieux, l'AVC non fatal, le syndrome coronaire aigu, les procédures de revascularisation endoscopique ou chirurgicale des artères coronaires ou des artères des membres inférieurs, les amputations au-dessus de la cheville). Les résultats d'évaluation du critère composite secondaire (mortalité de toute cause, IDM non fatal et AVC) apparaissaient significatifs, en faveur de la pioglitazone, avec une réduction significative de 16% du risque global (HR = 0.84 ; IC 95 : 0.72-0.98 ; p = 0.027) [43]. D'un point de vue statistique, ces résultats ne pouvaient être considérés comme significatifs dans la mesure où le critère principal d'évaluation était non significatif.

La méta-analyse d'essais cliniques concernant la pioglitazone, publiée en 2007, révélait l'effet favorable de la pioglitazone sur la survenue d'ECV. La réduction du risque du critère composite primaire (décès, IDM, AVC) était de 18% (HR = 0.82 ; IC 95% : 0.72-0.94), avec un effet comparable sur les différents éléments de ce critère lorsqu'analysés séparément (amplitude d'effet allant de 0.80 à 0.92) [44].

Néanmoins, l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qu'il s'agisse de la rosiglitazone ou de la pioglitazone, était confirmé par toutes les études.

Ainsi, la controverse autour d'un possible effet néfaste sur le risque d'IDM avec la rosiglitazone a conduit en 2009 au retrait de la rosiglitazone et de la pioglitazone dans de nombreux pays. Puis, la pioglitazone a fait l'objet d'autres restrictions et de son retrait du marché en raison des effets secondaires décrits, avec une augmentation possible du risque de cancer de vessie.

L'utilisation de ces médicaments dont le potentiel semblait prometteur a donc été fortement réduite, voire complètement dans les pays où ils ont tout simplement été l'objet d'un retrait commercial. Cela fût le cas en Algérie, où après quelques mois de commercialisation, la pioglitazone a été retirée du marché.

Plusieurs analyses post-hoc de l'essai PRO-active ont été publiées depuis, de même que plusieurs méta-analyses qui confirment les effets favorables sur les évènements ischémiques de la pioglitazone. Par ailleurs,

et bien quel les comparaisons entre études soient délicates, la comparaison des effets de la rosiglitazone et de la pioglitazone semblent pencher à la faveur de la pioglitazone [39].

Plus récemment, un essai clinique contrôlé randomisé prospectif a été mené avec la pioglitazone chez des sujets non diabétiques insulinorésistants ayant eu un AVC ischémique ou un Accident Ischémique Transitoire (AIT), avec pour objectif de vérifier les effets bénéfiques de la pioglitazone sur le risque d'AVC fatal ou non et d'IDM. Cet essai confirme de nouveau les effets favorables de la pioglitazone avec une réduction de 24% du risque de survenue d'un AVC fatal ou non ou d'un IDM, après 4.8 ans de suivi (HR = 0.76; IC à 95% : 0.62 - 0.93; p = 0.007), mais aussi du risque de survenue d'un diabète avec une diminution de 52% (HR = 0.48; IC 95% : 0.33 -0.69 ; p<0.001) [45].

Ces résultats étaient néanmoins contrebalancés par les effets secondaires, similaires à ceux rapportés précédemment, à savoir un gain de poids plus important, la survenue d'œdèmes et de fractures osseuses nécessitant une hospitalisation ou une chirurgie.

CONCLUSION

Les mécanismes qui sous-tendent les effets bénéfiques des GLP1-RA tels que le liraglutide et le sémagludide, mais également ceux observés avec les i-SGLT2 sont encore mal identifiés. Il n'en demeure pas moins qu'ils amènent à reconsidérer la démarche thérapeutique de nos patients diabétiques. Il devient aujourd'hui possible d'envisager la prescription de médicaments, notamment chez les patients les plus vulnérables sur le plan cardio-vasculaire, qui permettent d'offrir tout à la fois une efficacité glycémique, un risque réduit d'hypoglycémie, une action favorable sur les autres FDR CV (poids, pression artérielle, paramètres lipidiques) et une meilleure protection cardio-vasculaire. La question posée demeure celle du coût, car ces médicaments, malgré leurs avantages considérables, sont onéreux. Leurs modalités de remboursement sont sources de débats politiques, économiques, sanitaires et sociaux.■

BIBLIOGRAPHIE

[1] Institut national de nutrition et de technologie alimentaire. Evolution de l'état nutritionnel de la population tunisienne. Enquête nationale 1996–1997.

[2] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Andrew H, Neil AW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2008;359:1577-89.

[3] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet. 1998;352(9131):854-65.

[4] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580–91.

[5] Schlienger JL. Histoire des incrétines : Du chien brun au monstre de Gila. Médecine des Maladies Métaboliques. 2016;10(3):285-90.

[6] Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intraveinous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24:1076-82.

[7] Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986;1:46-52.

[8] Halimi S, Girard J. Traitement du diabète de type 2. Où en sommes-nous des voies agissant sur le glucagon ? Médecine des Maladies Métaboliques. 2018;12(1):16-21.

[9] Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Endocrinology. 2009;5(5):262-9. Epub 2009/05/16.

[10] Shomali M. Optimizing the Care of Patients With Type 2 Diabetes Using Incretin-Based Therapy: Focus on GLP-1 Receptor Agonists. Clinical Diabetes. 2014;32(1):32-43.

[11] Deacon C, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab. 2012;14(8):762-7.

[12] Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, al. LEADER Steering Committee: LEADER trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2016;375(311-22).

[13] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1834-44. Epub 2016/09/17

[14] Gourdy P. Sécurité cardiovasculaire des agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 et des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 : focus sur les résultats des grands essais d'intervention. Médecine des Maladies Métaboliques. 2017;11:2S27-2S36

[15] Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, Chilton R, Singh R, Ryder RE. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? . Diabetes Care 2017;40:813-20.

[16] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. The New England journal of medicine. 2015;373(23):2247-57. Epub 2015/12/03

[17] Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, McMurray JJV, Ye J. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2015;3(9):697-703.

[18] Holman RR, Bethel MA, George J, Sourij H, Doran Z, Keenan J, et al. Rationale and design of the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. Am Heart J. 2016;174:103-10.

[19] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 2013;369(14):1317-26. Epub 2013/09/03.

[20] White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2013;369(14):1327-35. Epub 2013/09/03.

[21] Skliros NP, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Treatment of diabetes: Crossing to the other side. Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese. 2016;57(5):304-10. Epub 2016/10/01.

[22] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation. 2014;130(18):1579-88. Epub 2014/09/06.

[23] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outco-

mes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(3):232-42. Epub 2015/06/09
[24] Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev. 2011;91:733–94.
[25] Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 2005;54(3427-34).
[26] Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2011;22(1):104-12. Epub 2010/07/10.
[27] Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium–Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport From Bench to Bedside Diabetes Care. 2015;38(2344-53).
[28] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis Ann Intern Med 2013;159:262-274. 2013;159:262-74.
[29] Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2017;6(5). Epub 2017/05/20.
[30] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(22):2117-28. Epub 2015/09/18.
[31] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOMEw trial. European Heart Journal 2016;37:1527-34.
[32] Radholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation. 2018. Epub 2018/03/13.
[33] Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016;4(5):411-9.
[34] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. Journal of the American College of Cardiology. 2018. Epub 2018/03/16.
[35] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2017;377(7):644-57. Epub 2017/06/13.
[36] Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. Diabetes research and clinical practice. 2014;103(3):373-81. Epub 2014/02/18.
[37] Gourdy P. Effets indésirables et sécurité d'emploi des inhibiteurs des SGLT2. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015;9(1):S41-S8.
[38] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta diabetologica. 2017;54(1):19-36. Epub 2016/08/05.
[39] Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PROactive study. Diabetes research and clinical practice. 2012;98(2):175-86. Epub 2012/10/02.
[40] Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. Jama. 2015;314(3):265-77. Epub 2015/07/22.
[41] Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. NEJM. 2007;356(24):2457-71.
[42] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet. 2009;373(2125-35).
[43] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9493):1279-89.
[44] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. Jama. 2007;298(10):1180-8.
[45] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. The New England journal of medicine. 2016;374(14):1321-31.

La maladie pneumococcique en Algérie : *situation actuelle et perspectives en matière de vaccination de l'enfant et de l'adulte à risque*

Chawki KADDACHE[a], Nassima ACHOUR[b], Achour AMRANE[b], Saliha AOURANE[c], Zakia ARRADA[d], Rosa BELKAID[e], Abdelkrim BERRAH[f] , Rachida BOUKARI[g], Kamel BOUZID[h], Mansour BROURI[i], Nabil CHAOUI[j], Merzak GHARNAOUT[k], Farid HADDOUM[l], Naima HAMMOUDI-BENDIB[m] , Malek NAÎM[n] , Leila SMATI-BOURTEL[o], Abdelkrim SOUKEHAL[e], *Nadjia RAMDANI-BOUGESSA,*

Correspondance : Pr. Nadjia Ramdani-Bougessa, Laboratoire d'analyses médicales Cité Mohamed Mahmoudi, lot 209 bis Baraki, Alger Algeria Tel: +213.23.90.76.61 E-mail: nramdanidz@yahoo.fr

a- Service de Pédiatrie, CHU Ben Boulaïd, Blida, Algérie
b- Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS), El Hadi Flici ex EL KETTAR, Casbah, Alger, Algérie
c- Service de Pédiatrie, EHS El Hadi Flici, ex EL KETTAR, Casbah, Alger, Algérie
d- Service de Pédiatrie, CHU Nafissa Hamoud, Alger, Algérie
e- Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive, CHU Béni-Messous, Alger, Algérie
f- Service de Médecine interne, CHU Lamine Debbaghine, Alger, Algérie
g- Service de Pédiatrie, CHU Mustapha Pacha, Faculté de Médecine, Université Alger 1, Algérie
h- Service d'Oncologie, Centre de Pierre et Marie Curie, Alger, Algérie
i- Service de Médecine Interne, EPH El Biar (Hôpital Djillali Belkhenchir) ; Faculté de Médecine, Université Alger 1, Algérie
j- Cabinet de Pédiatrie, rue Khawarizmi Kouba, Alger, Algérie
k- Service de Pneumologie, de Phtisiologie et d'Allergologie, EPH Rouiba, Alger ; Faculté de Médecine, Université Alger 1, Algérie
l- Service de Néphrologie, CHU Mustapha Pacha, Alger ; Faculté de Médecine, Université Alger 1, Algérie
m-Service de Cardiologie, EHS Maouche El Biar, Alger, Algérie
n- Faculté de Médecine, Université Alger 1, Algérie
o- Service de Pédiatrie, EPH Bologhine, Alger, Algérie
p- Laboratoire d'Analyses Médicales, Cité Mohamed Mahmoudi, Baraki, Alger, Algérie

RÉSUMÉ

Le vaccin antipneumococcique conjugué est recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé pour les vaccinations systématiques des enfants. En Algérie, le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) est inclus dans le programme national de vaccination depuis avril 2016 (calendrier 2 + 1 à 2, 4 et 12 mois) et les enfants nés après cette date sont systématiquement vaccinés. Actuellement, il n'y a aucune recommandation spécifique en Algérie pour la vaccination antipneumococcique des personnes à risque ni de recommandations fondées sur l'âge pour les adultes. L'objectif du présent article était de dessiner les perspectives de la vaccination antipneumococcique chez les enfants et les adultes à risque. En effet, les recommandations internationales sont complexes et hétérogènes pour ces personnes et des recommandations nationales font toujours défaut en Algérie. Cet article est un résumé des ateliers conduits avec un groupe de médecins algériens portant un intérêt particulier aux infections à pneumocoque et à la vaccination antipneumococcique. L'intention du groupe était en premier lieu de passer en revue tous les éléments de preuves disponibles sur les infections à pneumocoque (et plus particulièrement les données algériennes) et, en second lieu, de proposer des calendriers de vaccination antipneumococcique chez les enfants et les adultes à risque. En s'appuyant sur les lignes directrices internationales et les publications scientifiques, les membres du groupe ont élaboré des calendriers complets pour les groupes à risque. En outre, une réflexion a également été menée pour les cas tels que les pèlerins ou les personnes âgées. Les rapports sur les conclusions de ces ateliers pourraient servir de référence pour la préparation de lignes directrices nationales relatives à la vaccination antipneumococcique chez les enfants et les adultes à risque.

***Mots clés :** Vaccin antipneumococcique conjugué ; calendrier des vaccinations ; lignes directrices pour la vaccination.*

INTRODUCTION

L'Organisation mondiale de la Santé estimait en 2009 que 800 000 enfants décèdent chaque année d'une maladie à Streptococcus pneumoniae, 90 % de ces décès survenant dans les pays en développement [1]. Les vaccins antipneumococciques conjugués disponibles protègent contre les sérotypes les plus fréquemment responsables d'infections invasives à pneumocoque (IIP) dans les pays développés. Avec l'aide de GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization), l'alliance du vaccin, de nombreux pays à faible revenu ont introduit des vaccins antipneumococciques conjugués (PCV) dans leurs programmes nationaux de vaccination. Ainsi, entre 2010 et 2014, 50 des 73 pays éligibles à ce programme ont adopté les PCV [2].

Les auteurs du présent article constituent un groupe de médecins algériens experts portant un intérêt particulier aux infections à pneumocoque et à leur vaccination qui se sont rencontrés à Alger en septembre et octobre 2016. L'intention du groupe était en premier lieu de passer en revue tous les éléments de preuves disponibles sur les infections à pneumocoque, et plus particulièrement les données algériennes et, en second lieu, de dégager des perspectives pour la vaccination chez les enfants et les adultes à risque. Nous avons fait des recherches dans PubMed avec différents mots clés (infection invasive à pneumocoque, infection à pneumocoque et vaccin antipneumococcique, Algérie) liés par des opérateurs booléens (« OU », « ET »). Nous avons étudié les articles publiés en anglais et en français et avons donné la priorité à ceux publiés au cours des 10 dernières années.

Depuis avril 2016, la vaccination antipneumococcique à l'aide de PCV a été intégrée au programme algérien de vaccination, et cet article est conçu comme un premier pas vers la mise en œuvre de lignes directrices pour la vaccination antipneumococcique chez les enfants et les adultes à risque.

ÉPIDÉMIOLOGIE MONDIALE DES INFECTIONS À S. PNEUMONIAE

S. pneumoniae est une bactérie à Gram positif que l'on trouve dans les voies respiratoires supérieures, notamment la gorge et les voies nasales. Les enfants sont le principal réservoir de cet agent infectieux. Le portage nasopharyngé va de 27 % dans les pays développés à 85 % dans les pays en développement [3]. Les infections provoquées par S. pneumoniae vont des infections légères (sinusite, otite moyenne) à des maladies graves (méningite, bactériémie, pneumonie). L'infection invasive à pneumocoque (IIP) est définie comme la colonisation par S. pneumoniae d'un site de l'organisme normalement stérile.

Avant l'adoption de la vaccination antipneumococcique en Europe, l'incidence annuelle moyenne des IIP chez les enfants âgés de moins de deux ans était de 44,4/100 000 [4]. Après la vaccination antipneumococcique systématique, une baisse générale des IIP, notamment la maladie provoquée par une non-sensibilité aux antibiotiques et par les sérotypes vaccinaux, a été observée [4]. Pour la même classe d'âge, l'incidence en Afrique variait de 60/100 000 en Afrique du Sud à 797/100 000 au Mozambique [5-7].

S. pneumoniae se caractérise par une capsule de polysaccharides qui joue un rôle essentiel dans la virulence. Les différences de composition de la capsule définissent plus de 90 sérotypes pneumococciques. Johnson et al ont fait une analyse systématique des études comportant des données sur les sérotypes de l'IIP chez les enfants âgés de moins de 5 ans (60 090 isolats provenant de 70 pays). Globalement, sept sérotypes étaient les plus fréquents (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F). La résistance aux antibiotiques est plus fréquemment associée à des sérotypes particuliers (6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) [1, 8].

VACCINS ANTIPNEUMOCOCCIQUES

Deux types de vaccins antipneumococciques sont disponibles. Le premier type est le vaccin polysaccharidique 23-valent (PPSV23) et le second type comprend les vaccins conjugués, 10-valent (PCV10) ou 13-valent (PCV13).

Le vaccin PPSV23 est constitué de polysaccharides purifiés provenant de 23 sérotypes (1, 2, 3, 4, 5, 6b, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Les vaccins polysaccharidiques provoquent principalement une réponse immunitaire indépendante des lymphocytes T (anticorps IgM). Ils n'induisent pas d'immunité des muqueuses et, par conséquent, les taux de portage ne sont pas modifiés, il n'y a pas d'immunité collective et les infections des voies respiratoires ne sont pas évitées [9]. Les enfants de moins de 2 ans ont un système immunitaire immature et, par conséquent, les vaccins polysaccharidiques sont inefficaces. La vaccination par le PPSV23 fournit une protection de courte durée, démontrée contre la bactériémie, et une revaccination est recommandée après 5–6 ans [9]. Les non-répondeurs à la vaccination sont fréquents chez les patients âgés [10].

Les vaccins antipneumococciques conjugués contiennent des polysaccharides capsulaires liés par covalence à une protéine porteuse [9]. Les vaccins conjugués induisent une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T qui permet la commutation des isotypes d'anticorps (de l'IgM à l'IgG), l'amélioration des réponses immunitaires fonctionnelles et la génération de lymphocytes B mémoires. La vaccination par les vaccins conjugués est associée à la protection contre l'acquisition des pneumocoques de sérotypes vaccinaux au niveau de la muqueuse et à des réponses immunitaires à long terme après la fin du calendrier de vaccination adapté à l'âge. Le PCV est composé des polysaccharides capsulaires purifiés de 10 sérotypes utilisés pour le PCV10 (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) et de 13 sérotypes utilisés pour le PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F).

Dans une analyse de la littérature, Johnson et al (de 1980 à 2007) ont estimé les répartitions mondiales et régionales des sérotypes provoquant une IIP chez les enfants de moins de 5 ans [8]. Dans 169 études comprenant 60 900 isolats provenant de 70 pays, ces auteurs ont rapporté que 6 à 11 sérotypes représentaient ≥ 70 % des IIP et que 7 sérotypes étaient les plus fréquents (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F). Selon les estimations, ces 7 sérotypes seraient responsables de 300 000 décès en Afrique et de 200 000 décès en Asie. Les sérotypes inclus dans le PCV10 et le PCV13 ont représenté 10 millions de cas d'IIP et 600 000 décès dans le monde [8].
Les enfants constituent le principal réservoir et il a été démontré que la vaccination des enfants avec un PCV dans les pays à couverture vaccinale élevée bénéficiait également aux enfants et adultes non vaccinés du fait de l'immunité de groupe [11, 12].

RÉPARTITION DES SÉROTYPES DE S. PNEUMONIAE EN ALGÉRIE ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Différentes études ont évalué la répartition des sérotypes de S. pneumoniae isolés en Algérie pour la période précédant la vaccination, soit chez des porteurs soit chez des patients atteints de maladie pneumococcique. Ces données sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Sérotypes les plus fréquents de S. pneumoniae, résistance aux antibiotiques et couverture vaccinale théorique par .le PCV10 et le PCV13 au Maghreb avant l'introduction du vaccin

Étude (Dates)	Population	Sérotypes les plus fréquents	Pourcentage de souches non sensibles* à la pénicilline	Couverture vaccinale	
				PCV10	PCV13
Algérie					
Ramdani-Bouguessa et al [[13 (2000–1996)	(N = 309 (40 % IIP (% âge < 5 ans 70,2)	(IIP enfant) 6 ,14 ,5 ,1	% 34,6 toutes les) (souches	NR	NR
[Tali-Maamar et al [14 (2010–2001)	(N = 294 (56,8 % IIP (% âge < 5 ans, 33,3)	(23F, 6B 19F, 1 (tous ,14 23F, 19F, 6B, 1 (IIP, ,14 (< 5 ans	% 25,2	% 69,2	% 76,9
Ramdani-Bouguessa et al [[15 (2010–2005)	N = 270 enfants (IIP % 36)	19F, 19A, 6B, 5, 3, ,1 ,14 (6A et 23F (IIP	% 48	% 71,1	% 86,8
[Ziane et al [16 (2014–2010)	N = 80 IIP (âge < 5 ans)	19F, 6B, 23F, 18C, 1, ,14 5, 7F, 19A, 3	ménin-) % 66,7 (gites	% 71,3	% 90
	N = 138 asymptomatiques (âge < 5 ans)	6B, 14, 19F, 23F, 4, 9V/A, 1, 19A, 6A, 3	NR	% 44,2	% 58
Tunisie					
[Charfi et al [17 (2009–2000)	N = 510 (IIP, N = 200) ((âge, 0–16 ans	23F, 4, 19F, 6B, 9V, ,14 (19A (IIP 19F, 14 23F 6B, 9V, 19A ((autre que IIP	% 53,4	% 73	% 78
Maroc					
[Elmdaghri et al [18 (2010–2006)	(N = 102 (IIP (âge, < 5 ans)	18 ,1 ,5 ,23 ,6 ,14 ,19	% 48,5	% 71,6	% 82,4

*** Intermédiaire et résistant**
IIP : Infection Invasive à Pneumocoque; NR : Non Rapportée.
PCV10 : sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F
PCV13 : sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A.

• Ramdani-Bouguessa et al (2003) [13] ont rapporté les données provenant d'une série de 309 isolats cliniques de 1996 à 2000 (enfants, 77,6 % ; enfants de moins de 5 ans, 70,2 %). Les sérotypes 1, 5, 14 et 6 étaient les plus fréquents dans les infections invasives chez les enfants et les sérotypes 1, 3, 5, 19F et 23F étaient les plus fréquents chez les adultes ; 34,6 % de toutes les souches n'étaient pas sensibles à la pénicilline G (CMI ≥ 0,25 mg/l).
• Tali-Maamar et al (2012) [14] ont réalisé l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques de 294 isolats cliniques recueillis entre 2001 et 2010 (45,6 % provenant d'enfants, dont 33,3 % âgés de moins de 5 ans). Les sérotypes les plus fréquents étaient les suivants : 14 (31,25 %), 23F (10,4 %), 19F (8,3 %), 6B (6,2 %) et 1 (4,2 %). La couverture vaccinale théorique contre les infections invasives chez les enfants de moins de 2 ans était de 69,2 % pour le vaccin conjugué 10-valent et de 76,9 % pour le vaccin 13-valent. Globalement, 25,2 % des souches étaient résistantes à la pénicilline et 8,1 % étaient résistantes à la céfotaxime selon les critères du Clinical and Laboratory Standards Institute (M100-S21 2011).
• Ramdani-Bouguessa et al [15] (2015) ont fait état des résultats de la résistance aux antimicrobiens et de la répartition des sérotypes de S. pneumoniae chez les enfants (de 0 à 16 ans ; 73 % de moins de 5 ans) présentant des infections invasives et non invasives entre 2005 et 2012. Parmi les 270 souches isolées, 97 (36 %) provenaient de sites stériles : 48 % n'étaient pas sensibles à la pénicilline et 53 % n'étaient pas sensibles à l'érythromycine. La répartition des sérotypes chez les enfants (jusqu'à 16 ans) atteints d'IIP était (par ordre de prévalence) : 14, 1, 19F, 19A, 6B, 5, 3, 6A et 23F. Une multirésistance aux médicaments a été observée pour les sérotypes 14, 19F, 19A et 6B. La couverture vaccinale pour les enfants âgés de moins de 5 ans était de 71,1 % pour le PCV10 et de 86,8 % pour le PCV13.
• L'étude récente de Ziane et al (2016) a identifié les sérogroupes de S. pneumoniae les plus fréquents dans l'IIP et dans le portage chez les enfants de moins de 5 ans [16]. Un total de 80 isolats d'IIP ont été recueillis entre 2010 et 2014. Les sérotypes 14, 1, 19A, 19F, 5, 3 et 6B étaient les plus fréquents dans les cas de méningite, les sérotypes 14, 19A, 5 et 6B dans la pleuropneumonie et 19A, 19F et 14 dans la bactériémie. La couverture vaccinale était de 71,3 % pour le PCV10 et de 90 % pour le PCV13. Chez 138 enfants porteurs asymptomatiques (< 5 ans) (recueillis en 2011–2012), les sérogroupes les plus fréquents étaient les 6B, 14, 19F, 23F, 4, 9V/A, 1, 19A, 6A et 3 (44,2 % du VPC10 et 58 % du PCV13). Les auteurs ont conclu que les sérotypes 14, 1, 5 et 19A étaient les plus fréquemment associés aux IIP tandis que le sérotype 6A était uniquement associé aux porteurs. Les décès associés à l'IIP étaient liés aux sérotypes 19A, 14 et 18C. Les sérotypes 14, 19A, 19F et 23F étaient associés aux concentrations minimales inhibitrices les plus élevées pour la pénicilline G (> 2 µg/ml).
Ces études soulignent le poids de la maladie pneumococcique en Algérie et le niveau élevé de la résistance aux antibiotiques de S. pneumoniae. Le PCV10 et le PCV13 couvrent un pourcentage élevé des sérotypes en circulation. Des données similaires ont également été rapportées de Tunisie et du Maroc pour la répartition des sérotypes, la couverture vaccinale et la non-sensibilité à la pénicilline G (Tableau 1) [17, 18].

LIGNES DIRECTRICES INTERNATIONALES POUR L'UTILISATION DES VACCINS ANTIPNEUMOCOCCIQUES

Le PPSV23, introduit en 1983 en Europe, est disponible chez les enfants et les adultes âgés de ≥ 2 ans [19]. L'utilisation du PPSV23 est approuvée chez les personnes de 50 ans ou plus et chez celles qui présentent un risque accru de maladie pneumococcique à partir de l'âge de ≥ 2 ans. L'Organisation mondiale de la Santé ne recommande pas l'utilisation du PPSV dans les programmes de vaccination systématique des enfants [3].
Le PCV10 et le PCV13 ont été approuvés en 2009 en Europe. Le PCV13 est actuellement indiqué dans le cadre d'une immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par S. pneumoniae chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans et d'une immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par S. pneumoniae chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Le PCV10 est actuellement indiqué dans le cadre d'une immunisation active contre les maladies invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par S. pneumoniae chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.
Chez les adultes âgés de 65 ans et plus non immunodéprimés, la récente étude CAPITA a évalué l'efficacité d'une vaccination par une dose de PCV13 pour prévenir un premier épisode de pneumonie pneumococcique extra-hospitalière de type vaccinal. Les résultats ont montré qu'il y avait 45,6 % en moins de premiers épisodes de pneumonie extra-hospitalière de type vaccinal parmi les sujets vaccinés par le PCV13 que chez les sujets ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). Le groupe vacciné par le PCV13 a présenté 45,0 % en moins de premiers épisodes de pneumonie extra-hospitalière non bactériémique/non invasive de type vaccinal ($p = 0,007$) et 75,0 % en moins de premiers épisodes d'IIP de type vaccinal ($p < 0,001$) par rapport au groupe placebo. On notera avec intérêt que la réponse immunitaire aux sérotypes des vaccins a augmenté chez les sujets âgés ayant reçu le PCV13, suivi, après environ 4 ans, du PPSV23 ou du PCV13 ; aucune augmentation de la réponse immunitaire n'a été observée lorsque le PPSV23 avait été administré en premier [20].
Le PCV13 doit être utilisé conformément aux recommandations officielles, qui varient selon les pays. Les lignes directrices nationales prennent en compte le risque de maladie invasive dans les différents groupes d'âge, les comorbidités sous-jacentes et la variabilité des sérotypes dans les différentes zones géographiques. Dans

la plupart des pays qui utilisent le vaccin antipneumococcique, une vaccination séquentielle par le PCV13 puis le PPSV23 est la règle pour les groupes à risque [21].

RECOMMANDATIONS POUR LES CALENDRIERS DE VACCINATION EN ALGÉRIE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADULTES À RISQUE

Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antipneumococciques dans les groupes à risque varient selon les pays et sont complexes. Les principales recommandations consultées par les experts du groupe réunis pour le présent article étaient les lignes directrices les plus récentes pour les États-Unis [22], la France [23-25], la Suisse [26], le Royaume-Uni [27] et l'Arabie saoudite [28].

L'objectif du présent article était de proposer des calendriers complets de vaccination pour les groupes à risque en s'appuyant sur les lignes directrices internationales, tout en tenant également compte du contexte algérien. Les conclusions des réunions et des ateliers des experts algériens pour les enfants, les adolescents et les adultes prédisposés à une maladie pneumococcique ont été résumées dans le Tableau 2.

Pour les sujets non immunodéprimés (≥ 5 ans) présentant une maladie sous-jacente à risque de maladie pneumococcique, le calendrier recommandé est d'une dose de PPSV23. Pour les sujets immunodéprimés (≥ 5 ans), le calendrier recommandé est d'une dose de PCV13 suivie du PPSV23 après un intervalle minimum de 2 mois. Ce calendrier concerne les patients naïfs. Pour les patients déjà vaccinés par le PCV13 ou le PPSV23 et pour les enfants de moins de 5 ans, les calendriers de vaccination sont décrits dans le Tableau 2. Pour les nouveau-nés prématurés, la série recommandée de vaccination par le PCV13 est constituée de quatre doses. La série principale pour les nourrissons est constituée de trois doses, la première dose étant donnée à l'âge de 2 mois et les suivantes à au moins 1 mois d'intervalle entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois [29].

Par ailleurs, en avril 2017, les autorités françaises de la santé ont actualisé les recommandations concernant la vaccination antipneumococcique pour les patients à risque. Les adultes et enfants de ≥ 5 ans, immunocompétents et souffrant de maladies sous-jacentes telles qu'une cardiopathie congénitale cyanogène, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire chronique, une bronchopneumopathie obstructive, un emphysème, un asthme sévère sous traitement continu par corticostéroïdes, une insuffisance rénale, une hépatopathie alcoolique ou non alcoolique chronique et un diabète non équilibré par le régime doivent recevoir le PCV13 suivi par le PPSV23 après un intervalle d'au moins 2 mois [30].

Une étude rétrospective exhaustive, réalisée en 2015 par le service d'épidémiologie et de médecine préventive du CHU Béni-Messous à Alger a fait état du profil épidémiologique de 6 867 patients ayant reçu le vaccin PPSV23 entre 1993 et 2014 (résultats non publiés). Concernant les patients vaccinés, 22,2 % étaient âgés de 2 à 10 ans et 18,4 % de 60 ans et plus. Il est intéressant de noter

Tableau 2. Recommandations du groupe d'experts pour l'utilisation des vaccins antipneumococciques chez les patients algériens présentant un risque de maladie pneumococcique.[a]

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Pathologies à risque</th><th colspan="2">Enfants ≥ 2 ans - < 5 ans</th><th colspan="2">Enfants ≥ 5 ans, adolescents et adultes</th></tr>
<tr><th>Pas de PCV13 avant</th><th>PCV13 avant l'âge de 2 ans</th><th>Non vaccinés antérieurement</th><th>Vaccinés par le PPSV23 depuis plus de 3 ans</th></tr>
<tr><td rowspan="8">Sujets non immunodéprimés présentant une maladie sous-jacente à risque de maladie pneumococcique</td><td>Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque</td><td rowspan="8">2 doses de PCV13 à 2 mois d'intervalle suivies d'1 dose de PPSV23 au moins 2 mois après la seconde dose de PCV13</td><td rowspan="8">1 dose de PPSV23</td><td rowspan="7">1 dose de PPSV23</td><td rowspan="7"></td></tr>
<tr><td>Insuffisance respiratoire chronique, BPCO, emphysème</td></tr>
<tr><td>Asthme sévère sous traitement continu par corticostéroïdes</td></tr>
<tr><td>Insuffisance rénale</td></tr>
<tr><td>Hépatopathie chronique (alcoolique ou non alcoolique)</td></tr>
<tr><td>Diabète (non équilibré par le régime)</td></tr>
<tr><td>Fuite du liquide cérébrospinal, implants cochléaires ou candidat pour un implant cochléaire</td></tr>
<tr><td colspan="2">1 dose de PCV13 et 1 dose de PPSV23 2 mois plus tard</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Sujets immunodéprimés</td><td>Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures)</td><td rowspan="9">2 doses de PCV13 à 2 mois d'intervalle suivies d'1 dose de PPSV23 au moins 2 mois après la seconde dose de PCV13</td><td rowspan="9">1 dose de PPSV23</td><td rowspan="8">1 dose de PCV13 suivie d'1 dose de PPSV23 2 mois plus tard</td><td rowspan="8">1 dose de PCV13 suivie d'1 dose de PPSV23 2 mois plus tard</td></tr>
<tr><td>Atteints de déficits immunitaires héréditaires</td></tr>
<tr><td>Infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique</td></tr>
<tr><td>Sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne [b]</td></tr>
<tr><td>Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide</td></tr>
<tr><td>Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticostéroïdes pour une maladie auto-immune ou maladie inflammatoire [c]</td></tr>
<tr><td>Syndrome néphrotique</td></tr>
<tr><td>Greffés de cellules souches hématopoïétiques</td></tr>
<tr><td colspan="2">3 doses de PCV13 suivies d'1 dose de PPSV23</td></tr>
</table>

[a]Pour les nouveau-nés prématurés, la série de vaccination recommandée par le PCV13 est constituée de quatre doses. La série principale pour les nourrissons est constituée de trois doses, la première dose étant donnée à l'âge de 2 mois et les suivantes à au moins 1 mois d'intervalle entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois[29].

[b]Vaccination après l'arrêt de la chimiothérapie : 3 mois (tumeurs solides) et 6 mois (cancer du sang).

[c]Médicaments immunosuppresseurs : corticoïdes > 20 mg/jour pendant 2 semaines ou plus ; inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) ; antimétabolites puriques (azathioprine, mycophénolate mofétil) ; inhibiteurs de mTOR (sirolimus) ; anticorps mono- et polyclonaux (Thymoglobuline®, Lymphoglobuline®, rituximab).

que les indications les plus fréquentes de la vaccination antipneumococcique étaient une immunosuppression (28,0 %), des maladies hématologiques (27,5 %) et des maladies pulmonaires (18,0 %). Un tiers des patients sont revenus en consultation à un mois pour le contrôle des manifestations post-vaccinales indésirables, 26,8 % d'entre eux ont signalé des signes locaux ou généraux (respectivement 10,2 % et 16,6 %) ; aucun de ces effets n'a été considéré comme étant sévère.

RECOMMANDATIONS SPÉCIALES POUR LA VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE AVANT LE HAJJ ET LA OMRA

La vaccination antipneumococcique des pèlerins accomplissant le Hajj et la Omra représente des cas particuliers de vaccination chez les adultes. Ces pèlerins sont fréquemment âgés, avec des antécédents de maladies chroniques ou de comorbidités (par ex. diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires et bronchopneumopathie chronique obstructive). Lorsqu'ils se rendent à La Mecque et à Médine, ils sont exposés à un risque d'infection et à une amplification de l'état de portage pneumococcique du fait de la mondialisation des pathogènes respiratoires [28]. L'augmentation de la colonisation nasale pneumococcique après le Hajj est bien documentée [31, 32]. Ainsi, une étude française a fait état d'une augmentation de 2,7 fois le taux de portage nasal de S. pneumoniae chez des pèlerins revenant du pèlerinage du Hajj de 2012 [31]. Une autre étude de grande ampleur réalisée chez des pèlerins de différents pays a fait état d'une augmentation du portage pneumococcique entre le début et la fin du Hajj (4,4 vs. 7,5 %) et du portage des sérotypes du VPPS 23-valent (2,3 vs. 4,1 %), des sérotypes du PCV 13-valent (1,1 vs. 3,6 %), des sérotypes du PCV 10-valent (0,6 vs. 1,6 %) et des isolats non sensibles aux antibiotiques (à au moins un antibiotique, 2,5 % vs. 6,1 % ; isolats non sensibles à plusieurs antibiotiques, 0,6 % vs. 2,2 %) [32].

Les taux de vaccination antipneumococcique des pèlerins sont cependant faibles selon les rapports provenant de divers pays [33-35]. Dans une étude récente incluant 300 pèlerins du Hajj au départ de France en 2014, 101 d'entre eux présentaient une indication de vaccination antipneumococcique, mais seuls 7 % avaient reçus des conseils de leur généraliste concernant la vaccination [33]. Une autre publication fondée sur des données de la littérature a fait état d'une prise globale du vaccin antipneumococcique de 5 % chez les pèlerins du Hajj [34]. Chez les pèlerins australiens du Hajj, le taux de prise du vaccin antipneumococcique en 2013 était de 14 % et de 29 % chez les sujets à risque [35].

Bien qu'il subsiste d'importantes lacunes en matière de charge exacte de la maladie pneumococcique et de l'efficacité de la vaccination antipneumococcique chez les pèlerins du Hajj, S. pneumoniae pourrait être une cause d'infection importante parmi cette population [36]. Par conséquent, environ dix pays proposent des recommandations pour des vaccinations antipneumococciques avant le Hajj (France, États-Unis, Koweït, Qatar, Bahreïn, Émirats arabes unis, Singapour, Malaisie, Égypte et Indonésie) [37].

Les lignes directrices du comité scientifique pour la vaccination antigrippale et antipneumococcique de la Société thoracique saoudienne recommandent que toutes les personnes âgées de 50 ans et plus soient vaccinées par une vaccination séquentielle avec le PCV13 et le PPSV23 avant le Hajj [28]. Pour ceux qui partent immédiatement pour le Hajj, une dose de PPSV23 est recommandée. Pour les sujets immunocompétents âgés de moins de 50 ans et présentant des facteurs de risque, une seule dose de PPSV23 au moins 3 semaines avant le Hajj est recommandée. À l'inverse, pour les sujets sains de moins de 50 ans, l'administration systématique d'un vaccin antipneumococcique n'est pas recommandée en l'absence de preuves [28, 36].

Cependant, il n'existe pas de consensus sur le meilleur calendrier pour une vaccination antipneumococcique chez les pèlerins. Par conséquent, un groupe de travail récent constitué en Inde et au Bangladesh pour la prévention de la maladie pneumococcique chez les pèlerins du Hajj recommande l'administration du PCV13 4 semaines avant le voyage pour le Hajj pour une protection optimale contre les IIP et la pneumonie [37]. Après leur retour du Hajj, le PPSV23 pourrait être proposé à ces patients en fonction de leur risque. Selon les recommandations françaises, une vaccination antipneumococcique est recommandée pour les pèlerins du Hajj s'ils présentent un risque (par ex. âge supérieur à 60 ans, insuffisance respiratoire) [38]. Aucun calendrier de vaccination particulier n'est recommandé, mais les lignes directrices françaises pour la vaccination recommandent une dose de PPSV23 pour les sujets adultes à risque non immunodéprimés.

Dans les autres pays, les recommandations pour la vaccination antipneumococcique des pèlerins du Hajj varient fortement [39] : la vaccination est recommandée pour les pèlerins âgés de plus de 65 ans en Indonésie ; actuellement non recommandée au Pakistan ; recommandée pour les pèlerins de plus de 60 ans et ceux atteints de maladies chroniques à Singapour ; en Thaïlande, la vaccination antipneumococcique est systématiquement recommandée pour les personnes âgées et les sujets immunodéprimés dans le cadre du calendrier vaccinal national de l'adulte. En Malaisie, la vaccination est recommandée pour les personnes se rendant à des pèlerinages religieux [40]. Par ailleurs, dans de nombreux pays, les vaccinations non obligatoires sont à la charge des pèlerins, ce qui explique la faible couverture vaccinale.

Les experts algériens recommandent fortement aux pèlerins, s'ils sont à risque (par ex. âgés de plus de 60 ans et présentant des maladies chroniques), une dose de PCV13 au moins 2 semaines avant le départ pour le Hajj ou la Omra. Pour des raisons pratiques, cette dose de vaccin peut être administrée simultanément au vaccin contre la grippe saisonnière ou au vaccin antiméningococcique à un point d'injection différent.

CONCLUSION

Cet avis d'experts, fondé sur des ateliers avec des experts algériens sur la prévention de la maladie pneumococcique, pourrait servir de référence pour la préparation de lignes directrices nationales pour la vaccination antipneumococcique chez les enfants et les adultes à risque en Algérie.■

Déclaration d'intérêts
Les auteurs déclarent être membres de l'Advisory board de Pfizer Algérie pour la prévention de la maladie pneumococcique chez l'enfant et l'adulte.

BIBLIOGRAPHIE

1- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet. 2009;374(9693):893-902.
2- Rodgers GL, Klugman KP. Surveillance of the impact of pneumococcal conjugate vaccines in developing countries. Human vaccines & immunotherapeutics. 2016;12(2):417-20.
3- Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 recommendations. Vaccine. 2012;30(32):4717-8.
4- Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. Int J Infect Dis. 2010;14(3):e197-209.
5- Roca A, Sigauque B, Quinto L, Mandomando I, Valles X, Espasa M, et al. Invasive pneumococcal disease in children<5 years of age in rural Mozambique. Trop Med Int Health. 2006;11(9):1422-31.
6- Karstaedt AS, Khoosal M, Crewe-Brown HH. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(5):454-7.
7- Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2005;365(9465):1139-46.
8-Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med. 2010;7(10).
9- Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. Int J Antimicrob Agents. 2008;32(3):199-206.
10- de Roux A, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids. Respir Med. 2004;98(12):1187-94.
11- Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2011;11(10):760-8.
12- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis. 2010;201(1):32-41.
13- Ramdani-Bouguessa N, Rahal K. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolated in Algiers, Algeria. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(2):824-6.
14- Tali-Maamar H, Laliam R, Bentchouala C, Touati D, Sababou K, Azrou S, et al. Serotyping and antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains isolated in Algeria from 2001 to 2010. Med Mal Infect. 2012;42(2):59-65.
15- Ramdani-Bouguessa N, Ziane H, Bekhoucha S, Guechi Z, Azzam A, Touati D, et al. Evolution of antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolated from children with invasive and noninvasive pneumococcal diseases in Algeria from 2005 to 2012. New microbes and new infections. 2015;6:42-8.
16- Ziane H, Manageiro V, Ferreira E, Moura IB, Bektache S, Tazir M, et al. Serotypes and Antibiotic Susceptibility of Streptococcus pneumoniae Isolates from Invasive Pneumococcal Disease and Asymptomatic Carriage in a Pre-vaccination Period, in Algeria. Frontiers in microbiology. 2016;7:803.
17- Charfi F, Smaoui H, Kechrid A. Non-susceptibility trends and serotype coverage by conjugate pneumococcal vaccines in a Tunisian paediatric population: a 10-year study. Vaccine. 2012;30 Suppl 6:G18-24.
18- Elmdaghri N, Benbachir M, Belabbes H, Zaki B, Benzaid H. Changing epidemiology of pediatric Streptococcus pneumoniae isolates before vaccine introduction in Casablanca (Morocco). Vaccine. 2012;30 Suppl 6:G46-50.
19- Sanofi Pasteur MSD. Pneumovax II solution for injection in a vial: summary of product characteristics. 2013.
20- Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. Vaccine. 2013;31(35):3594-602.
21- Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. Adv Ther. 2014;31(10):1011-44.
22- Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016. Ann Intern Med. 2016;164(3):184-94.
23- Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Mars 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf [accessed February 6, 2018].
24- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. 25 avril 2013.https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355 [accessed February 6, 2018].
25- Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou asplèniques. Décembre 2014. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504 [accessed February 6, 2018]
26- Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2016. Directives et recommandations. Berne : Office fédéral de la santé publique, 2016.
27- Public health England. Immunisation against infectious disease (the green book): Pneumococcal: chapter 25 (4 December 2013).
28- Alharbi NS, Al-Barrak AM, Al-Moamary MS, Zeitouni MO, Idrees MM, Al-Ghobain MO, et al. The Saudi Thoracic Society pneumococcal vaccination guidelines-2016. Annals of thoracic medicine. 2016;11(2):93-102.
29- European Medicines Agency. Prevenar 13 suspension for injection. Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf [accessed February 6, 2018].
30- Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2017.pdf [accessed February 6, 2018].
31- Benkouiten S, Gautret P, Belhouchat K, Drali T, Salez N, Memish ZA, et al. Acquisition of Streptococcus pneumoniae carriage in pilgrims during the 2012 Hajj. Clin Infect Dis. 2014;58(4):e106-9.
32- Memish ZA, Assiri A, Almasri M, Alhakeem RF, Turkestani A, Al Rabeeah AA, et al. Impact of the Hajj on pneumococcal transmission. Clin Microbiol Infect. 2015;21(1):77 e11-8.
33- Sridhar S, Belhouchat K, Drali T, Benkouiten S, Parola P, Brouqui P, et al. French Hajj pilgrims' experience with pneumococcal infection and vaccination: A knowledge, attitudes and practice (KAP) evaluation. Travel medicine and infectious disease. 2015;13(3):251-5.
34- Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Prevention of pneumococcal infections during mass gathering. Human vaccines & immunotherapeutics. 2016;12(2):326-30.
35- Tashani M, Barasheed O, Azeem M, Alfelali M, Badahdah AM, Bokhary H, et al. Pneumococcal Vaccine Uptake Among Australian Hajj Pilgrims in 2011-13. Infectious disorders drug targets. 2014;14(2):117-24.
36- Ridda I, King C, Rashid H. Pneumococcal infections at Hajj: current knowledge gaps. Infectious disorders drug targets. 2014;14(3):177-84.
37- Mathai D, Shamsuzzaman AK, Feroz AA, Virani AR, Hasan A, Ravi Kumar KL, et al. Consensus Recommendation for India and Bangladesh for the Use of Pneumococcal Vaccine in Mass Gatherings with Special Reference to Hajj Pilgrims. Journal of global infectious diseases. 2016;8(4):129-38.
38- Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.n°21-22 (9 juin 2015):361-421.
39- Rashid H, Abdul Muttalif AR, Mohamed Dahlan ZB, Djauzi S, Iqbal Z, Karim HM, et al. The potential for pneumococcal vaccination in Hajj pilgrims: expert opinion. Travel medicine and infectious disease. 2013;11(5):288-94.
40- Malaysian Society of Infectious Diseases and Chemotherapy. Guidelines for adult immunization. 2nd edition. https://www.princecourt.com/medical-brochures/Adult-Immunisation-Guideline-2nd-Edition-2014.pdf [accessed February 6, 2018].

Dédicace
Ce travail est dédié à la mémoire du Professeur Chawki KADDACHE (CHU Benboulaid, Blida, service de pédiatrie), notre collègue et ami, qui s'est fortement engagé dans la réalisation de ce projet. Il s'est consacré, tout au long de sa carrière médicale, à la santé et au bien être des enfants.

FRANTZ FANON ŒUVRES

Edition Hibr prix public 1600DA

Frantz Fanon, né à la Martinique en 1925, mort à Washington en 1961, psychiatre et militant anticolonialiste, a laissé une œuvre qui, un demi-siècle plus tard, conserve une étonnante actualité et connaît un rayonnement croissant dans le monde entier. Médecin-chef à l'hôpital psychiatrique de Blida à partir de 1953, Il est confronté aux effets de la situation de « déshumanisation systématisée » dont sont victimes les « indigènes ».
Cela le conduit très vite à rejoindre le combat du Front de libération nationale qui a engagé en novembre 1954 la « guerre de libération » de l'Algérie. Deux ans plus tard, Il démissionne de son poste et rejoint le FLN à Tunis, où il collabore au journal El Moudjahid, avant d'être emporté, le 6 décembre 1961, par une leucémie à l'âge de trente-six ans.
Sa trajectoire fulgurante est marquée par la publication de trois livres majeurs : *Peau noire, masques blancs* (Seuil, 1952) ; *L'an V de la révolution algérienne* (Maspero, 1959), *Les Damnés de la terre* (Maspero, 1961). Et en 1964, François Maspero publie un recueil de certains de ses textes politiques, sous le titre *Pour la révolution africaine.* Ce sont ces quatre ouvrages que réunit ce volume, complété par une préface de l'historien Achille Membre et une introduction de la philosophe Magali Bessone.



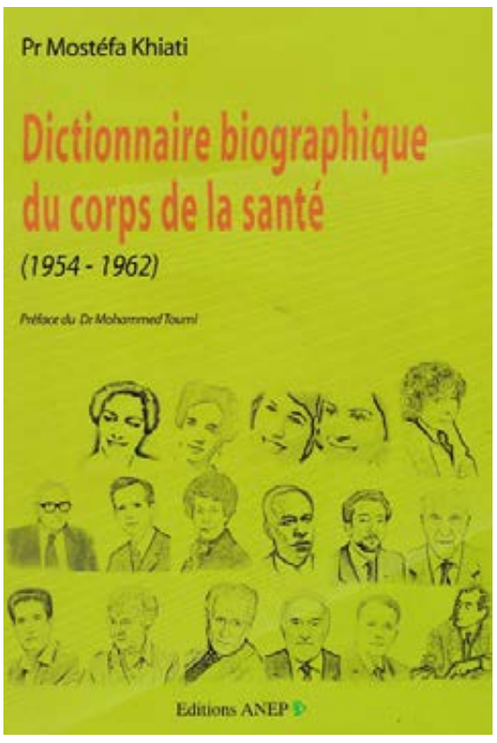
"Chaque fois qu'un homme a fait triompher la dignité de l'esprit, chaque fois qu'un homme a dit non à une tentative d'asservissement de son semblable, je me suis senti solidaire de son acte."

Frantz Fanon

DICTIONNAIRE BIOGRAPHIQUE DU CORPS DE LA SANTÉ (1954-1962)

Edition ANEP

Faire un dictionnaire biographique du corps de la santé durant la guerre de Libération est un travail laborieux. Néanmoins, le défi a été relevé.
L'interview de témoins de cette épopée a particulièrement été intéressante, dans la mesure où beaucoup de patriciens et d'étudiant des spécialités médicales qui ont participé à la Révolution n'étaient connus que par leur nom de guerre.
Le problème d'indentification de ces héros a, en effet, été très difficile où souvent les infirmières et les infirmiers étaient désignés uniquement par des prénoms d'emprunt.



Docteur Mohamed KEBAILi (1940-2015)



Né le 17 juin 1940 à Médéa. Etudes au lycée Bugeaud (actuellement lycée Emir Abdelkader). En 1959 il débute des études de médecine à la faculté de médecine de Dijon (France). En 1961, en compagnie d'autres étudiants algériens il gagne la frontière algérotunisienne et travaille sous les ordres du Dr Nekkache jusqu'à l'indépendance en 1962.

A l'indépendance, il reprend ses études de médecine à l'université d'Alger. En 1967 il ouvre son cabinet médical à Médéa. Docteur KEBAILI occupera le poste de DDS de Médea en 1970. Il a été membre de l'APW, membre de l'Union Médicale Algérienne. Il a participé activement au sein de la Coordination Nationale de Déontologie Médicale à l'élaboration des textes actuels du Code de Déontologie Médicale au début des années 90. Il quitte Médéa en 1994 et s'installe à Alger.

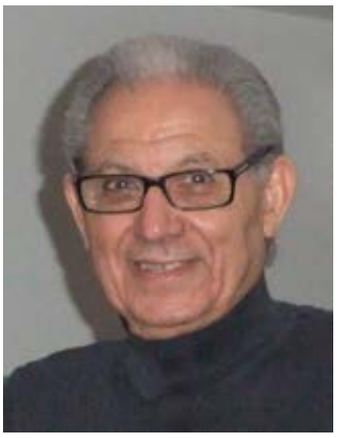
Le docteur KEBAILI s'est éteint le 15 Novembre 2015.

Docteur OUADAHI Nacer (1958 - 2018)



Né le 10 Mars 1958, il fait sa scolarité au lycée Amara Rachid (Alger). Il obtient son baccalauréat en 1976 et entreprend des études de médecine à la faculté d'Alger (1976-1982). Il est majeur de promotion au concours de résidanat, et choisit de faire médecine interne au CHU Birtraria. Il obtient le DEMS en Mai 1986. A l'issue de son service militaire il rejoint le CHU BEO après avoir été reçu au concours de maîtrise d'assistanat (session juin 1988). Il a assumé la responsabilité de chef de service par intérim de novembre 1995 à Avril 1997. Depuis cette date et jusqu'à Août 2014 il a exercé dans ce même service en tant que docent (majeur de promotion) au concours de maître de conférence «A» puis Professeur. En Août 2014, il rejoint l'hôpital de Douera où il a exercé en tant que chef de service par intérim jusqu'à mai 2017.

Docteur Mohammed KOUIDRI (1934 - 2018)



Né le 10 janvier 1934 à Ksar El Boukhari, il fait ses études primaires dans sa ville natale puis ses études secondaires à Médéa où il décroche son bac en juin 54. Il gagne la France où il s'inscrit en PCB l'année suivante à l'université de Tours, puis entame des études de médecine. La grève de mai 1956 interrompt sa scolarité. Son sursis lui est refusé et est enrolé dans l'armée française et affecté en Corse. Il reprend ses études à sa libération en 1960, mais il est obligé de les interrompre à l'appel de la Fédération FLN de France. Il rejoint Tunis au début 1961. Il est enrolé par l'Etat Major Géneral et affecté dans les bataillons. Aprés l'indépendance, il reprend ses études en 2e année de médecine. il opte pour la carrière universitaire. Reçu interne des hôpitaux au concours de 1965, il passe assistant puis docent en 1974 et est enfin nommé professeur au service de pneumophtisiologie de l'hôpital Béni Messous dirgé par le Pr Larbaoui. En 1979, parallèlement à son activité clinique, il est appelé par Bouhara, ministre de la santé, comme conseiller. M. Houhou, lui renouvelle sa confiance en 1984. il prend parallèlement la direction de la clinique de Beau Fraisier, spécialisée en pneumologie et asthmologie. En 1987, il décide de quitter le service public et l'activité administrative et fait valoir ses droits à la retraite. Il ouvre un cabinet médical à Alger. Par ailleurs docteur Mohammed KOUIDRI a été médecin auprés de la fédération internationale de natation amateur.

(extrait tiré du livre Dictionnaire biographique du corps de la santé).