

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 octobre 2019  
Par M LECLERCQ Olivier**

---

**Prévention et prise en charge des troubles trophiques du membre inférieur du  
patient diabétique**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Pr GRESSIER Bernard** (Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille et praticien hospitalier, CH d'Armentières)

**Directeur, conseiller de thèse :**

**Pr DÉCAUDIN Bertrand** (Professeur et Doyen, Faculté de Pharmacie de Lille et praticien hospitalier au CHRU de Lille)

**Assesseur(s) :Pr BALDUYCK Malika** (Maître de conférence, Faculté de Lille et praticien hospitalier au CHRU de Lille)

**Dr SAUVAGE Fabien** (Pharmacien d'officine, Aulnoy Lez Valenciennes)



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique

M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

Je tiens à remercier mes parents, sans qui rien de tout cela ne serait possible. Je les remercie de m'avoir toujours soutenu dans mes études.

À mes grands-parents, qui ont toujours porté beaucoup d'intérêt au travail que j'effectue, et qui m'ont également toujours apporté leur soutien et leur attention.

À mes sœurs (Sophie, Juliette, Agathe) et mon frère (Benjamin), sur qui j'ai toujours pu compter, et avec qui j'ai toujours pu plaisanter ; je vous remercie.

À mes nièces (Jade et Capucine) et mon filleul (Elios) , mes oncles et tantes, cousins, cousines (et notamment Delphine pour les précieux conseils apportés) ; merci de votre présence

À mes amis de toujours, collège, lycée (Antoine, Cécile, Gilles, Elise, Loïc, Sylvain, Nicolas...)

À mes amis des facultés, qui ont rendu mes années universitaires mémorables (Alisson, Clément, Fabien, Guilhem, Chloé x2, Pierre, Juliette, Olivier, Florian, Floriane, Grégory, Arthur, Quentin, Cédric, Clotilde, Estelle, Anthony, Tom...).

Aux groupes des courageux du dimanche, sans qui ma thèse n'aurait probablement jamais avancé (Bettina, Charlotte, Victor).

À toute l'équipe de la pharmacie du Faubourg de Mons, qui m'a toujours bien accueilli durant mes stages, ainsi qu'après mon diplôme. Merci pour les connaissances et conseils que vous m'avez apporté.

Aux membres du club de Ferrière-la-grande.

À Monsieur DÉCAUDIN, qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, pour ses conseils, sa sympathie et sa disponibilité.

À Monsieur GRESSIER, qui me fait l'honneur de présider mon jury de soutenance.

À Madame BALDUYCK, qui s'est rendue disponible pour participer à mon jury.

À Monsieur SAUVAGE, que je remercie d'avoir accepté immédiatement de faire partie de mon jury.

# Prévention et prise en charge des troubles trophiques du membre inférieur du patient diabétique.

## Table des matières

Table des matières.....	1
Table des tableaux.....	3
Table des figures.....	4
Liste des abréviations .....	4
Introduction .....	5
I-Patient indemne de plaie .....	6
1)Le patient diabétique, un patient aux troubles trophiques multifactoriels .....	6
aToxicités indirectes de l'hyperglycémie.....	6
Voie des polyols .....	6
Voie des hexosamides .....	7
Voie des protéines Kinase C .....	7
Glycation des protéines.....	8
bEffet direct de l'hyperglycémie sur le retard de cicatrisation .....	9
2)Maintien d'un objectif glycémique adapté.....	10
aPlace de l'hémoglobine glyquée dans le suivi de la pathologie .....	11
Intérêt de l'hémoglobine glyquée .....	11
bQuels objectifs donner aux patients ? .....	13
Objectifs personnalisés .....	13
cBon usage des dispositifs d'autosurveillance glycémique .....	14
Quel est l'intérêt de tels dispositifs et pour quels patients ? .....	14
Quand et comment les utiliser ?.....	14
3) Éducation thérapeutique .....	16
aCompliance aux traitements .....	16
Vérifier l'observance du patient diabétique.....	16
Conseils pour améliorer l'observance .....	19
bSensibilisation aux suivis quotidiens .....	21
Argumenter en faveur d'auto-inspection podologique et soins pédicures .....	22
Traitement des intertrigos et onychomycoses .....	24
Chaussures CHUT / CHUP .....	25
II-Prévention de l'aggravation et la chronicisation d'une plaie.....	26

1)Antibiothérapie de la plaie infectée, bon usage .....	26
aQuels antibiotiques utilisés en ville dans les plaies infectées ? .....	28
Caractéristiques des antibiotiques utilisables dans cette indication .....	28
bGérer leurs effets indésirables pour augmenter l'adhésion au traitement .....	31
Prévention et prise en charge des effets gastro-intestinaux des antibiotiques .....	31
Prévention et prise en charges d'autres effets indésirables spécifiques. ....	32
cLimites de l'antibiothérapie de ville .....	33
dAutres infections compliquant la cicatrisation .....	33
La dermo-hypodermite bactérienne nécrosante .....	33
Ostéite.....	34
Gangrène .....	35
2)Soins et dispositifs médicaux d'aides à la cicatrisation.....	35
aLes pansements techniques et leur bon usage .....	35
Les alginates .....	35
Les pansements à l'argent .....	36
Les pansements au charbon activé.....	36
Les pansements hydrocellulaires .....	37
Les pansements hydrocolloïdes.....	37
Les pansements à haut pouvoir absorbant .....	38
Les pansements interfaces et tulles .....	38
Les pansements à l'acide hyaluronique (glycosaminoglycane).....	38
Les pansements modulateurs de métallo-protéase.....	39
bQuel pansement pour quelle plaie.....	39
Les différents stades de plaie.....	39
cDispositifs de décharge .....	42
Chaussures de décharge .....	42
Bottes amovibles et non amovibles.....	43
Autres dispositifs de décharges .....	43
3)Thérapie par pression négative .....	44
aPrincipe de fonctionnement de la thérapie par pression négative .....	44
Effet de la pression négative sur la plaie.....	44
Difficultés d'utilisation de la thérapie par pression négative .....	45
bPatient éligible au traitement par thérapie par pression négative .....	45
cComment se passe la thérapie par pression négative ? Avenir en ville ? .....	46
4)Prévention et traitements des récurrences et du passage à la chronicisation des plaies....	46
Risque de récurrences élevé ou d'aggravation .....	47
Indication de la revascularisation .....	48

III-Prise en charge du patient nécessitant une chirurgie .....	50
1)Moment d'indication de la chirurgie ou amputation.....	50
aExamens préalables en faveur de la chirurgie .....	50
bProcédés opératoires .....	51
2)Prise en charge post-opératoire .....	52
aIntérêt des antibiotiques en post-opératoire .....	52
Évaluation du risque infectieux post-opératoire.....	52
bPrise en charge de la douleur (membre fantôme) .....	53
Douleur du membre fantôme ou l'algohallucinoze.....	53
Place des médicaments dans le traitement des douleurs du membre fantôme .....	54
Autre thérapie disponible à l'officine .....	57
Prothèses .....	59
cSuivis et soins du moignon .....	59
3)Eviter le risque de nouvelle plaie risquant d'engendrer une nouvelle amputation .....	60
IV-Procédures d'assurance qualité .....	61
1)Patient indemne de plaie .....	61
aContexte : Première délivrance d'un traitement antidiabétique et/ou de dispositifs	
d'autosurveillance glycémique.....	61
bContexte : Renouvellement d'une ordonnance avec des antidiabétiques oraux ou	
introduction d'une thérapie antidiabétique supplémentaire.....	62
2)Patient diabétique avec plaie(s) .....	63
aContexte : Première délivrance de pansements.....	63
bContexte : Renouvellement d'une ordonnance de pansements .....	64
3)Fiche bonne usage des pansements et conseils à l'officine .....	65
Conclusion .....	72
Bibliographie .....	73

## Table des tableaux

Tableau 1 :Classification du Consensus International sur le pied diabétique p.26

## Table des figures

Figure 1: Question de Morisky

Figure 2: Dispositif Sudoscan®

Figure 3: Evolution du nombre d'amputations par an versus nombre de plaies du pied chez le diabétique

## Liste des abréviations

AGEs : Advanced Glycated End products

ARN : Acide Ribonucléique  
ARS : Agence Régionale de Santé  
bFGF : basic FibroPMblast Growth Factor  
BPM : Battements Par Minute  
CHUT/CHUP : Chaussures à Usage Temporaire/Permanent  
CNAMTS : Caisse Nationale de l' Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
ENTRED : Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques  
GLP-1 : Glucagon Like Peptide 1  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IGF-1 : Insulin Growth Factor 1  
IL-5 : Interleukine 5  
INVS : Institut National de Veille Sanitaire  
IPS : Indice de Pression Systolique  
ISPO : International Society for Prosthetics and Orthotics  
IWDGF : International Working Group on the Diabetic Foot  
NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate  
OMéDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PDA : Préparation de Doses à Administrer  
PDGF : Platelet Derivated Growth Facteur  
SARM : *Staphylococcus Aureus* résistant à la méticilline  
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation  
TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation  
TGF : Transforming Growth Factor  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
UDP : Uridine diphosphate glucose

## **Introduction**

D'après l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) en 2015, la prévalence du diabète était de 5,4% de la population française pour une incidence annuelle de 2,8% entre 2014 et 2015. Dans ce contexte, les risques de survenue de plaies du membre inférieur sont majorés. Leur prise en charge nécessite une approche pluridisciplinaire pour optimiser les chances de guérison et de survie. Les enjeux humains et financiers deviennent de plus en plus considérables au vu de l'augmentation de l'espérance de vie, du perfectionnement des soins, et des traitements de plus en plus coûteux. Nous allons donc voir pourquoi

dans son travail, le pharmacien d'officine a aussi un rôle à jouer, notamment dans l'accompagnement du patient, la compréhension de ses traitements médicamenteux et de ses soins associés.

Dans la première partie nous aborderons l'approche à avoir avec un patient diabétique sans plaie pour lequel l'équilibre de la pathologie doit être recherché. Ensuite dans la deuxième partie nous nous intéresserons aux patients souffrant d'une plaie. Nous évoquerons tous les enjeux d'une bonne prise en charge afin d'éviter la chronicisation de la plaie.

Par la suite, nous verrons dans une troisième partie, les modalités de la prise en charge du patient amputé, les soins associés, et les objectifs pour diminuer le risque de nouvelle(s) amputation(s).

Enfin, dans une dernière partie, des fiches de bonnes pratiques de dispensations de médicaments et de dispositifs médicaux seront détaillées pour appuyer l'idée que le pharmacien ait un rôle à jouer dans la prévention et la prise en charge des plaies du membres inférieurs chez le patient diabétique.

## **I- Patient indemne de plaie**

### **1) Le patient diabétique, un patient aux troubles trophiques multifactoriels**

La physiopathologie des troubles trophiques du diabétique réside dans trois complications principales qui sont : la neuropathie, l'artériopathie et les problèmes infectieux. L'atteinte neuropathique implique une perte de sensibilité périphérique due à l'atteinte sensitivomotrice. De tels dommages génèrent de fait une perte de messages d'alerte douloureux, des défauts à la marche avec des zones d'hyperappui entraînant des hyperkératoses et des déformations du pied. (1–3)

L'artériopathie quant à elle, est responsable d'un retard à la cicatrisation chez le diabétique, mais c'est également un facteur de risque de développement d'une gangrène souvent génératrice d'amputation.

Quant aux risques infectieux, l'aggravation réside dans le risque d'extension profonde, notamment osseuse, de l'infection qui peut elle aussi conduire à une amputation et/ou une extension générale engageant le pronostic vital du patient.

Le mécanisme principalement retenu pour expliquer ce dysfonctionnement est un stress oxydant/oxydatif dans la pathologie diabétique.

Le stress oxydant observé dans le diabète s'explique par l'existence de plusieurs voies biochimiques et cellulaires défailantes dans un contexte d'hyperglycémie chronique. Les

quatre voies qui seront retenues et évoquées seront la voie des polyols, la voie des hexosamides, la voie des protéines C et la glycation des protéines.

## a Toxicités indirectes de l'hyperglycémie

### *Voie des polyols*

La voie des polyols appartient à une voie biochimique inactive chez l'adulte sain. Pour le patient diabétique, dans l'hyperglycémie chronique, le glucose s'accumule dans les cellules où il sera transformé en sorbitol via l'aldose réductase. Cette première accumulation excessive de sorbitol en milieu intracellulaire est source de souffrance pour la cellule, ce qui occasionne les premiers dommages osmotiques. En effet la cellule comporte une concentration beaucoup trop élevée en sorbitol ce qui la pousse à favoriser les échanges avec le milieu extracellulaire en suivant le gradient de concentration autrement dit du milieu le moins concentré vers le plus concentré.

Une partie du sorbitol que l'on observe dans la voie des polyols va être transformé en fructose par oxydation *via* la sorbitol-déshydrogénase.

Toutes ces cascades enzymatiques déplètent les réserves de NADPH. Par conséquent le NADPH ne pourra plus être utilisé par la glutathion-réductase. Cette réductase produit avec l'aide du NADPH du glutathion réduit. Ce glutathion réduit fait partie des molécules anti-oxydantes présentes au niveau cellulaire. Un appauvrissement en molécule anti-oxydante perturbe le ratio molécules oxydantes/molécules anti-oxydantes, et c'est bien cela qui finit par donner ce qu'on appelle le stress oxydant. De plus, les échanges avec le milieu extracellulaire appauvrissent les cellules nerveuses en myo-inositol, ce qui les rendraient moins fonctionnelles. (4,5)

### *Voie des hexosamides*

La voie des hexosamides intervient après la traduction de l'ARNmessenger en protéine. Lors de la glycolyse -voie d'assimilation du glucose-, le glucose est transformé en fructose-6 phosphate. En condition physiologique, une faible partie de ce fructose-6-phosphate sera utilisée par une enzyme : la glutamine-fructose-6-phosphate (GFAT) pour donner de la glucosamine 6-phosphate.

Mais dans un contexte d'hyperglycémie, l'expression de cette GFAT s'intensifie et par conséquent la production de glucosamine-6-phosphate aussi.

Le devenir de la glucosamine-6-phosphate est de se lier sur des résidus sérine ou thréonine protéiques : il y a alors formation de l'UDP-N-Acetyl-glucosamine (UDP-GlcNAc).

L'UDP-GlcNAc devient alors le substrat de l'enzyme O-GlcNAc transférase, ce qui aboutit au produit final d'une protéine o-glycosylée.

La prise en charge de cet excès de protéine o-glycosylée, notamment par la o-GlcNAcase pousse les mécanismes cellulaires vers une production accrue d'agents oxydatifs, ce qui une nouvelle fois perturbe le ratio agent oxydant/ agent anti-oxydant et amène au phénomène de stress oxydant (4,5).

### **Voie des protéines Kinase C**

Dans cette voie, lorsque la glycolyse se poursuit on obtient après le fructose-6-phosphate du fructose-1,6-biphosphate par l'action de la phosphofructokinase. Par la suite, l'aldolase permet de produire du dihydroxyacétone phosphate ou du glycéraldéhyde-3-phosphate. Ces derniers produits peuvent être obtenus l'un à partir l'autre *via* la triose phosphate isomerase. Le glycéraldéhyde-3-phosphate est lui un précurseur du diacylglycérol. Ce dernier est un activateur de protéines kinase C. La protéine kinase C finit par activer la NADPH oxydase qui va produire du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène fait parti des espèces réactives de l'oxygène, molécules pro-oxydantes (4,5)

### **Glycation des protéines**

Lorsque le glucose est présent en excès, la cellule accumule du glycéraldéhyde-3-phosphate qui peut s'oxyder en méthylglyoxal. Ce dernier est un précurseur des produits avancés de glycation (AGE). En conditions physiologiques, les enzymes glyoxalases prennent en charge le méthylglyoxal grâce au NADPH. Mais en condition d'hyperglycémie, la voie des polyols consomme beaucoup de NADPH et on observe une déplétion de ce catalyseur, ce qui génère donc une accumulation de méthylglyoxal avec pour conséquence une formation importante d'AGE. Il en résulte une glycation des protéines intracellulaires. Ce réarrangement fait appel à plusieurs mécanismes enzymatiques, néanmoins la glycation des protéines peut s'observer sans intervention enzymatique. En effet, le glucose peut se lier avec une fonction amine d'une protéine donnant naissance à des produits d'Amadori. Des oxydations successives de ses produits aboutissent aussi à la formation d'AGE des produits finaux de la réaction de glycation. Les AGE possèdent une nocivité pour l'organisme lorsqu'ils se fixent sur des récepteurs aux AGE (RAGE). Cette fixation provoque une voie de signalisation qui aboutit à l'expression de facteurs de transcription NF- $\kappa$ B. Ce facteur de transcription favorisera la production de TNF- $\alpha$  et IL-6 cytokines pro-inflammatoires.

La production anormale de TNF- $\alpha$  aboutit à une réponse inflammatoire inadaptée. Notons qu'en situation physiologique, les AGE se fixent également sur des récepteurs

appelés des AGE-R, qui eux captent et inactivent les AGE, or il a été observé une diminution d'expression de ses récepteurs dans des pathologies comme le diabète ou l'insuffisance rénale. Il est admis aujourd'hui que les AGE ont une place prépondérante dans les complications vasculaires et neuropathiques du diabète *via* un mécanisme pro-oxydatif, aboutissant à un stress oxydant délétère pour les tissus vasculaires et neuronaux. (4–6)

Nous comprenons donc bien que dans un contexte d'hyperglycémie chronique, il existe une atteinte vasculaire (notamment des vaisseaux périphériques) et neuropathique (des nerfs sensitivo-moteurs) pour le patient diabétique mal équilibré qui voit augmenter ses risques de mauvaise cicatrisation.

Les mécanismes abordés précédemment sont des pistes biochimiques et pourraient aboutir d'ici quelques années au développement de médicaments traitant les conséquences du diabète (recherche sur des inhibiteurs de protéine kinase C pour traiter la rétinopathie diabétique par exemple). (7)

Dans les quatre voies étudiées précédemment, la toxicité de l'hyperglycémie agissait indirectement, or, plusieurs études menées *in vitro* laissent entendre une toxicité directe de l'hyperglycémie au niveau cellulaire.

## **b Effet direct de l'hyperglycémie sur le retard de cicatrisation**

Chez l'individu sain, exempt de diabète, la cicatrisation normale se déroule en plusieurs étapes .

La première phase, qualifiée de vasculaire, a la capacité d'arrêter le saignement de la plaie et ce, en commençant précocement à recruter les cellules de la phase de détersion. L'hémostase est assurée par les plaquettes qui s'activent grâce à la mise à nu du sous-endothélium. L'ensemble de l'adhésion plaquettaire sera permise grâce au facteur de Willebrand. La suite de l'activité des plaquettes débouche sur leur dégranulation permettant la libération de différents facteurs utiles aux phases suivantes. Pendant l'extravasation vasculaire, il va y avoir un afflux de plusieurs composants du caillot de fibrine comme les fibrinogènes, la fibronectine ou encore la thrombine.

Durant cette phase, le Platelet Derivated Growth Facteur (PDGF), le basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) ou encore le Transforming Growth Factor (TGF) poursuivent le processus de cicatrisation en permettant l'activation et la migration de polynucléaires neutrophiles et de macrophages impliqués dans la phase inflammatoire et la phase de détersion. (8)

La phase inflammatoire va être caractérisée par la présence de polynucléaire neutrophiles (PNN), de monocytes et de leucocytes au niveau de la plaie. Ces derniers sont attirés par les facteurs de croissance qui y sont présents, mais aussi par les facteurs du complément, les produits de la dégradation de la fibrine et des peptides bactériens.

Les polynucléaires neutrophiles sont déterminants dans la détersion des lésions ainsi que dans l'action anti-infectieuse locale. Quant aux monocytes, ils migrent vers la plaie en se transformant en macrophages pour atteindre leur pleine fonction de phagocytose qui tend également à la phase de détersion. Polynucléaires neutrophiles et macrophages libèrent des médiateurs comme l'Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) ou également le Tumor Necrosis Factor (TNF) responsables de la stimulation de fibroblastes et de production de collagène. Cet environnement devient donc propice à la production d'un tissu de granulation aboutissant à une phase de réparation tissulaire. (8)

Pendant la phase de bourgeonnement qui suit, les fibroblastes se différencient en myofibroblastes qui auront la capacité de reconstituer la matrice extracellulaire avec le collagène, la fibronectine et les protéoglycannes. Par la suite, des enzymes protéolytiques type métallo-protéases vont remodeler le tissu matriciel qui permettra d'observer un phénomène d'angiogénèse via la migration de cellules endothéliales ce qui va former un réseau vasculaire indifférencié appelé bourgeon charnu. Ces étapes caractérisent une cicatrisation physiologique. Néanmoins l'hyperglycémie aurait des effets délétères sur plusieurs de ces étapes d'après des études menées *in vitro*. (9)

En effet, l'hyperglycémie atteint les principales fonctions des fibroblastes dans la cicatrisation, notamment leur fonction de synthèse. L'hyperglycémie s'oppose à leur capacité de prolifération et sécrétoire. Cette atteinte est corrélée à une augmentation de la résistance des fibroblastes aux facteurs de croissance comme l'IGF-1 par exemple. Tout ceci nous amène à observer une diminution de la vitesse de migration des fibroblastes *in vitro*. Nous comprenons donc ici qu'un contexte d'hyperglycémie n'avantage pas la phase de bourgeonnement de la cicatrisation. De plus, dans ce même contexte, les cellules endothéliales -qui accèdent également à leur rôle dans la phase de bourgeonnement- subissent une diminution de capacité de prolifération et de formation d'un nouveau réseau vasculaire. Quant aux kératinocytes, une fois exposés *in vitro* à des concentrations élevées de glucose ces derniers perdent également leur capacité de prolifération. (8)

Toutes ces observations nous amènent à comprendre l'intérêt pour le patient diabétique d'avoir une glycémie équilibrée et adaptée à sa/ses pathologie(s). Fort de ce constat, patients et personnels soignants doivent pouvoir s'appuyer sur des marqueurs fiables et pertinents.

## 2) **Maintien d'un objectif glycémique adapté**

Il est établi, d'après la Haute Autorité de Santé, qu'un objectif glycémique non atteint pour un patient lui fait encourir un surrisque cardiovasculaire, ainsi que des complications neuropathiques et trophiques, l'ensemble donnant un tableau à risque de développer des plaies plus compliquées que chez le sujet sain. Afin de prévenir l'apparition de complications et notamment de complications cutanées, la Haute Autorité de Santé a validé l'utilisation d'un marqueur de suivi précis: l'hémoglobine glyquée. En effet, elle a établi des objectifs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à atteindre pour les patients diabétiques validés par la parution de recommandations publiées en janvier 2013. Ces objectifs tiennent compte de plusieurs facteurs importants à prendre en considération comme l'âge du patient, l'ancienneté du diabète, les comorbidités associées à la pathologie métabolique.

Dans le cadre d'une pratique officinale il convient d'avoir connaissance de ces chiffres puisque fréquemment des patients se tournent vers les pharmaciens de ville afin de comprendre le résultat d'une prise de sang. Même sans en faire une interprétation, la connaissance d'une hémoglobine glyquée anormalement élevée chez un patient diabétique doit amener le praticien à alerter le patient des risques encourus liés au mauvais équilibre de la pathologie. En effet, le cadre officinal offre aux patients la possibilité de recevoir un message de prévention probablement plus personnel et par conséquent efficace, dès lors que ce dernier est correctement relayé et fait écho aux messages des autres soignants que rencontre le patient diabétique.

### **a Place de l'hémoglobine glyquée dans le suivi de la pathologie**

#### ***Intérêt de l'hémoglobine glyquée***

De par la durée de transit des hématies dans le sang qui est de 120 jours, l'hémoglobine glyquée offre une perspective intéressante de suivi. En effet il s'agit du paramètre biologique de choix utilisé dans le suivi de la pathologie diabétique car elle offre un suivi de 4 mois tout en sachant que 50 % de son chiffre est obtenu par les glycémies des 30 derniers jours. Elle permet donc d'évaluer l'équilibre du diabète et d'en connaître l'évolution.

Néanmoins, bien qu'étant un marqueur biologique très usité, il existe des situations où le résultat de l'hémoglobine glyquée peut-être faussé. En effet toute pathologie ou thérapeutique interférant sur la durée de vie et la production des hématies, va agir artificiellement sur ce taux. Effectivement des pathologies comme une anémie

hémolytique, une hépatopathie chronique (type cirrhose par exemple), une supplémentation en fer, en érythropoïétine ou en vitamine B12 font partir des situations sous-estimant l'hémoglobine glyquée. A contrario, l'âge, l'éthylisme chronique, une splénectomie, une carence en fer et/ou folates et/ou vitamine B12 prédisposent à une surestimation de l'hémoglobine glyquée. Ces facteurs de modifications sont importants à connaître pour le pharmacien d'officine puisqu'il est au centre des dispensations de médicaments du patient diabétique. Une déstabilisation inexpliquée de l'hémoglobine glyquée amène le pharmacien à vérifier l'absence des facteurs précédemment cités pour éviter de modifier une thérapeutique qui serait adaptée. On notera ici l'intérêt de l'autosurveillance glycémique par le patient ce qui va permettre d'évaluer la glycémie avec moins de biais, avec pour écueil de ne pas avoir de suivi sur quatre mois. (9)

Fort de ces constats, l'hémoglobine glyquée garde toujours une utilité dans le suivi diabétique. Cet intérêt fût étudié dans l'étude DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) (11,12) menée à partir de 1983 sur des patients diabétiques de type 1 d'Amérique du Nord. Cette étude a comparé pendant presque 10 ans l'effet d'un traitement intensif (utilisation d'insulines rapides plusieurs fois par jour et d'insulines lentes) et d'un traitement conventionnel de l'époque (schéma thérapeutique à deux injections quotidiennes) sur l'équilibre de la maladie diabétique (dosage de l'hémoglobine glyquée) et par conséquent la survenue de complications microangiopathiques et macroangiopathiques. Le résultat de cette étude, après plusieurs années d'observation, amène à penser qu'un traitement intensif du diabète -et donc un meilleur équilibre de celui-ci- réduit les risques de complications.

En effet dans le groupe recevant un traitement intensif, l'hémoglobine glyquée moyenne était de 7% contre 9% pour celle observée dans le groupe d'individus recevant le traitement conventionnel de l'époque. Cette différence apporte une réduction de 64% du risque de développer une neuropathie périphérique. Comme l'étude montrait un réel bénéfice du traitement intensif sur la survenue des complications diabétiques, la totalité des patients sont passés sous traitement intensif dans l'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Cette nouvelle étude était vouée à observer si l'effet bénéfique du traitement intensif mis en place dans l'étude DCCT était durable. Le résultat confirme que l'effet bénéfique persiste dans le temps puisque le groupe traité par traitement intensif dans l'étude DCCT conserve un risque relatif plus faible de développer des complications du diabète. Ceci nous amène à dire que l'étude EDIC met en évidence l'intérêt de mettre en place un traitement intensif (et donc d'équilibrer la

maladie diabétique) au plus vite, puisque les risques de complications diminuent si l'équilibre de la pathologie est atteint au plus tôt. (10–12)

Il apparaît donc évident que le pharmacien d'officine trouve sa place dans le rôle de conseil et d'orientation du patient diabétique, mais également dans l'accompagnement de la maladie afin de garantir un équilibre de la pathologie.

## **b Quels objectifs donner aux patients ?**

### ***Objectifs personnalisés***

La HAS a publié en janvier 2013 des recommandations contenant une liste de valeurs cibles à atteindre en fonction des différents profils des patients. Ici dans le cas d'un patient qui n'a pas encore de complications trophiques, nous pouvons donc conseiller aux patients diabétiques d'avoir comme objectif une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % voire 6,5 % si ce diabète est récent. Pour les patients présentant des facteurs de fragilité (insuffisance rénale, mauvais état général etc.) cet objectif peut se porter jusque 8 % voire 9 % dans des cas particuliers de fragilité et d'isolement.

Néanmoins, l'objectif glycémique et l'hémoglobine glyquée restent des normes abstraites pour des patients, et n'indique en rien les démarches à suivre afin d'adhérer à cet objectif. Encore une fois, le patient nouvellement diabétique peut trouver dans son officine un relai d'informations fiables et prouvées.

Les informations sur les règles hygiéno-diététiques doivent être évoquées car elles permettront un contrôle au long cours de la maladie.

Brièvement, les informations de base à évoquer et à développer, en fonction de l'intérêt que le patient y portera, reposent sur :

- L'alimentation :

- favoriser une alimentation diversifiée avec cinq fruits et légumes par jour (en limitant les plus sucrés comme les petits pois, les bananes, cerises, raisins etc).

- les féculents doivent être consommés mais en quantités raisonnables

- éviter les aliments à index glycémique élevé (soda, sucreries, pâtisseries)

- limiter les aliments gras et frits

- ne pas grignoter entre les repas

- l'apport protéique doit être augmenté en cas de plaies, car cet apport améliore à moindre mesure la capacité cicatricielle.

- L'activité physique :

- pratiquer une activité physique quotidienne, même de la simple marche, si possible 30 minutes par jour

- favoriser les exercices de renforcements musculaires qui améliorent l'équilibre du diabète.

Il est à noter que, depuis peu, les médecins ont la possibilité de prescrire une activité physique à leur patient. Même si cette nouvelle mission reste anecdotique, elle offre aux patients une possibilité de meilleure prise en charge de leur pathologie, et doit -autant que possible- être encouragée et promue.

### **c Bon usage des dispositifs d'autosurveillance glycémique**

#### ***Quel est l'intérêt de tels dispositifs et pour quels patients ?***

D'après le rapport de l'HAS sur le bon usage des dispositifs médicaux « indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique » d'octobre 2007, les dispositifs d'autosurveillance glycémique trouvent leurs intérêts dans le suivi de la glycémie chez le patient diabétique insulino-requérant et le patient diabétique non équilibré. Dans tous les cas, la surveillance glycémique ne présente pas d'utilité si le résultat fourni n'est pas susceptible d'entraîner des conséquences thérapeutiques.

Ces dispositifs offrent cependant la possibilité aux patients de se faire une représentation très concrète du diabète. Ceci nous amène donc à dire que les tests réalisés sans objectif précis n'ont que peu d'intérêt pour le patient, il est donc très important que le pharmacien qui délivre le dispositif d'autosurveillance glycémique explique clairement ses modalités d'utilisation. (14)

#### ***Quand et comment les utiliser ?***

Les glycémies avant le repas seront privilégiées avec un objectif de 70 à 120 mg/dL. La glycémie post-prandiale ne devrait pas excéder 160 mg/dL pour le diabétique de type 1, et 180 mg/dL pour le diabétique de type 2. Les patients diabétiques suivant un schéma thérapeutique comportant plusieurs injections quotidiennes d'insuline (rapide et lente) doivent effectuer quatre contrôles quotidiens systématiquement avant les repas. Pour les autres patients sous antidiabétiques oraux insulinosécréteurs (type sulfamides, glinides) susceptibles d'induire des hypoglycémies, la fréquence des contrôles glycémiques s'échelonnent de deux par semaine à deux par jour. L'autosurveillance peut trouver un intérêt pour des patients dont les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, en effet il peut

être intéressant de conseiller l'auto-mesure pour faire prendre conscience de l'impact de l'alimentation et de l'activité physique sur l'évolution de la glycémie. (14)

Outre ces usages de routine, lors de la délivrance de ces dispositifs, le pharmacien évoque aux patients la nécessité d'un contrôle de glycémie avant un resucrage face à des symptômes évoquant une hypoglycémie.

*Cas observé au comptoir : Mme X 84ans, ne se sent pas bien, et décide de se resucrer face aux symptômes qu'elle associe à une hypoglycémie. La patiente se plaignant d'une sensation de faiblesse, et de soif. La patiente est traitée par répaglinide 1 mg 3 fois par jour , et par association fixe metformine et sitagliptine 2 fois par jour. La patiente était en situation post-prandiale.*

*Il lui a été proposé de faire un test avant qu'elle procède au resucrage, et le dispositif d'autosurveillance glycémique indiqué une glycémie supérieure à 200mg/mL. La patiente était donc en hyperglycémie et après dialogue avec cette dernière, elle confiait avoir recours assez fréquemment à un resucrage.*

Pour mémoire, les symptômes neuroglucopéniques observés sont des troubles moteurs et de la coordination, une diplopie, une confusion, une faim impérieuse, des troubles visuels et sensitifs. D'autres symptômes marquant une réaction adrénargique sont associés comme une sensation de chaleur, pâleur du visage, tachycardie etc.

A contrario, les symptômes de l'hyperglycémie sont des urines abondantes, une irritabilité, un étourdissement.

Il est à souligner que les symptômes non discriminant d'une hypoglycémie et d'une hyperglycémie sont la faim, l'irritabilité.

L'autosurveillance glycémique intègre donc les objectifs de l'éducation thérapeutique, à savoir connaître les facteurs influençant la pathologie, les gestes à acquérir en cas de déséquilibre.

### **3) Éducation thérapeutique**

Chez le diabétique, les plaies chroniques du pied sont une conséquence directe de l'altération de messages sensitifs périphériques autrement dits la neuropathie mais également des problèmes au niveau des parois vasculaires qu'on qualifie d'artériopathie du membre inférieur.

Il est établi qu'un objectif glycémique adapté en fonction de chaque profil permet de réduire et prévenir l'apparition de problèmes cardiovasculaires et des troubles trophiques

du membre inférieur. C'est pourquoi l'éducation thérapeutique est primordiale dans les pathologies chroniques et ici notamment dans le diabète. En effet, le but de l'éducation thérapeutique réside dans une meilleure gestion de la maladie avec comme ambition une diminution des complications.

Des données du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) parues dans le bulletin épidémiologique de l'INVS ( Institut National de Veille Sanitaire) du 10 novembre 2015 évoquent un pourcentage plus élevé de complications trophiques chez les diabétiques bénéficiant de la CMU-c puisque ces données mettent en avant 1,4 fois plus de plaies du pied chez les personnes issues de milieux défavorisés. (15,16)

En conséquence, il pourrait être intéressant pour les caisses d'assurance maladie de cibler plus spécifiquement ses populations pour leur faire bénéficier d'entretiens thérapeutiques/pharmaceutique auprès des pharmacies comme c'est déjà le cas pour certaines pathologies, afin de les aider et les accompagner au mieux dans la prévention des complications cardiovasculaires et cutanées du diabète.

#### **a Compliance aux traitements**

##### ***Vérifier l'observance du patient diabétique***

D'après une étude menée par l'Agence Régionale de la Santé (ARS) d'Île-de-France entre octobre 2013 et mars 2015, dans la population diabétique, 59 % des hommes sont observants contre 58 % chez les femmes (16).

Le pharmacien d'officine a l'avantage de voir si le traitement anti-diabétique est dispensé de manière régulière ou non. Soit l'information est directement disponible sur sa base informatique ou accessible sur le dossier pharmaceutique (DP) visible avec la carte vitale et si le patient a donné son accord pour l'ouverture de ce dossier. Il est particulièrement intéressant pour le pharmacien de vérifier la régularité de dispensation du traitement diabétique du patient puisque cela peut amener à détecter un problème d'observance du traitement pouvant être responsable d'un mauvais équilibre du diabète. En conséquence, des dispensations anormalement espacées amènent à un questionnement du professionnel au patient en évitant toutes formes de jugements délétères à l'échange.

En effet, il faut idéalement amener le patient à parler des obstacles qu'il rencontre. C'est pourquoi il est utile d'évaluer avec lui son observance en utilisant un questionnaire approprié tel que le questionnaire préconisé par l'assurance maladie lors des bilans partagés de médication. Dans cette grille d'évaluation, on cherche surtout à savoir si les oublis sont fréquents et arrivent dans différents contextes.

## ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : ..... Date : ... / ... / ...

oui non

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score <= 3

Figure 1 : Questionnaire proposé par l'Assurance maladie pour évaluer l'observance du patient à son traitement.

Cette grille permet également de mettre en lumière un probable défaut d'observance chez un patient demandeur d'avances sur un traitement anti-diabétique par exemple.

Une fois l'observance détectée, le pharmacien d'officine gagne à proposer à son patient d'intégrer des programmes d'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique, c'est pour le patient « *comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge leur état de santé et conserver et/ou améliorer la qualité de vie* » citation d'une infirmière, cadre de santé, maître de conférences habilité à diriger les recherches en sciences de l'éducation, université d'Aix-Marseille Unité Mixte de Recherche Apprentissage, Didactique, Évaluation, Formation (UMR ADEF). Le pharmacien d'officine dispose d'une promiscuité intéressante avec les patients, et est en mesure de régulièrement promulguer des messages de soin au grand public. L'intérêt de sa répartition géographique trouve un écho supplémentaire dans le manque de structures dédiées à l'éducation thérapeutique ou à la disponibilité des médecins (en ville ou en centre hospitalier) qui ne permet pas toujours de répondre à un besoin croissant de santé publique. Néanmoins, afin d'améliorer l'efficacité des messages sanitaires délivrés, le pharmacien doit s'adapter au patient, adapter son discours et le rendre plus personnel et

perceptible par le patient, car une simple information ne suffit pas, et elle ne sera pas réellement efficace. Les messages délivrés doivent également évoluer avec le temps et le patient, car il est évident qu'un suivi régulier est souhaitable et profitable pour le diabétique.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique doivent être abordés avec le patient rapidement, et il faut trouver avec lui un compromis entre ce qui est souhaitable et ce qui lui semble réalisable.

Exemple d'un cas observé au comptoir : *Monsieur D. 53 ans, diagnostiqué diabétique depuis un an s'est vu prescrire par son médecin généraliste de la metformine 1000mg une fois par jour. Monsieur D. est commercial. Son médecin traitant lui avait conseillé de prendre le médicament le midi.*

*Lors du renouvellement de l'ordonnance, les dispensations étaient très espacées (parfois plus d'un mois de retard), après questionnement du pharmacien, le patient fait part des difficultés de prendre le médicament régulièrement le midi lorsqu'il est en déplacement ou au restaurant. Il expose également une tolérance moyenne du médicament, puisqu'il décrit des effets secondaires digestifs assez fréquents (diarrhées notamment). Le conseil du pharmacien pour ce patient a été de prendre la metformine le soir si cela était plus facile pour lui d'y penser, toujours bien au milieu du repas. Si les effets secondaires digestifs persistaient, il aurait pu être conseiller avec l'accord du prescripteur de fractionner la dose en deux prises, si toutefois l'observance n'en était pas altérée.*

*Autre cas. Mme T. 75ans, diabétique depuis une dizaine d'année, s'est vue prescrire par le diabétologue des analogues GLP-1 de longue durée d'action (dulaglutide) en injection hebdomadaire pendant 6 mois. Mme T. vient chercher le traitement à la pharmacie, le dispositif et les modalités d'injection lui étaient alors évoqués.*

*En plus de ce traitement, elle est traitée par gliclazide 60 mg un par jour et par association fixe de sitagliptine/metformine 50/1000 deux fois par jour.*

*Lors du renouvellement du traitement anti-diabétique oral, l'historique est consulté et Mme T. n'a pas renouvelé le dulaglutide depuis 2 mois. Le Dossier pharmaceutique n'indique pas de renouvellement ailleurs. Lorsque la patiente est questionnée, elle déclare qu'il lui reste des stylos chez elle, ce qui n'est techniquement pas possible puisque la boîte est conçue pour un mois (quatre stylos). Toujours en poursuivant le dialogue, elle explique oublier régulièrement l'injection, bien que le diabétologue lui ait conseillé de la faire le dimanche, et qu'elle ne réussit pas toujours à faire convenablement l'injection.*

*À partir de cet échange, le pharmacien lui a réexpliqué plus longuement les modalités d'injection grâce à un « stylo test » fourni par le laboratoire. Enfin il lui est rappelé qu'un oubli n'est pas grave, et qu'elle a toujours la possibilité de rattraper l'injection tant qu'elle respecte un délai de deux jours avec l'injection suivante.*

À tout moment de sa vie, le patient diabétique est susceptible d'être non-observant, et le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus au fait pour détecter cette non-observance. Dès lors que celle-ci est détectée, elle doit être évoquée sans heurter le patient afin d'aboutir à un dialogue et trouver des solutions pour améliorer l'adhésion au traitement. Encore une fois, on ne peut pas dire qu'il existe des solutions universelles, mais plutôt des solutions très personnelles qui émanent d'un échange construit et argumenté entre le professionnel et son patient.

### **Conseils pour améliorer l'observance**

La polymédication est un frein majeur à l'observance d'un traitement. Chez un patient polymédicamenté, avec plusieurs prises quotidiennes, le pharmacien d'officine mettra en avant l'intérêt d'utiliser un pilulier quotidien voire hebdomadaire. L'avantage d'une telle organisation est que le patient réduit le risque d'oubli, mais elle lui permet également d'anticiper l'échéance d'un traitement. Si la mise en place d'un pilulier semble difficile (quand les capacités physiques et/ou psychiques du patient font craindre une non-observance) ou n'améliorent pas l'observance pour diverses raisons (difficultés lors de la préparation de ce dernier), il pourra être proposé la mise en place de préparations de doses à administrer (PDA). Ces préparations semblent d'autant plus intéressantes quand le patient bénéficie de visites quotidiennes d'auxiliaires de vie et/ou d'infirmiers.

La mise à disposition de pilulier ou de PDA n'est pas le seul facteur qui va favoriser l'amélioration de l'observance du traitement antidiabétique. En effet, d'après un rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie le 15 décembre 2015 (18), la substitution des princeps par leurs génériques amène certains patients à douter de l'intérêt dudit médicament et la méfiance ressentie pour le générique peut aboutir à une inobservance préjudiciable pour patient. Pour le pharmacien, il ne s'agit pas ici de remettre en cause l'efficacité du générique ni son intérêt économique pour la collectivité, mais bien de convaincre le patient de la sécurité du générique pour qu'il puisse y adhérer pleinement. La corollaire immédiate de cette action pour le pharmacien demeure dans la possibilité d'identification du générique ; le patient doit pouvoir identifier le générique, ce qui implique de pouvoir l'associer au princeps. Pour cela, il est utile de noter le nom du

princeps sur le générique pour éviter toute confusion (surtout si le générique est récent) et dans la mesure du possible ne pas changer les laboratoires génériqueurs car la présentation de l'emballage détient un haut potentiel d'identification pour le patient. L'Académie Nationale de Pharmacie pointe également la nécessité de ne pas interrompre les approvisionnements en médicaments dits majeurs. Bien que le pharmacien n'est pas responsable des ruptures observées chez les fabricants ou les grossistes, si elles sont subies par le patient, le médicament concerné par la rupture risque d'être considéré comme secondaire voire inutile. Dans ce cas présent, il est souhaitable d'avertir rapidement les patients de la rupture, afin qu'ils puissent anticiper cette dernière. En effet les messages de rupture sont communiqués chaque jour par les grossistes, et via les logiciels d'exploitation pharmaceutique, on peut savoir quel patient prend ce traitement. Si la fiche patient est correctement remplie, la communication et l'information peuvent être transmises, et le pharmacien peut voir avec le patient le temps restant avant la prise des derniers comprimés ou injections et lui expliquer les alternatives thérapeutiques possible si la rupture persiste. Pour exemple en 2017 et 2019, des ruptures ont été observées pour les spécialités Januvia® (sitagliptine), Lantus® (insuline glargine) ; ces traitements sont considérés comme majeurs et d'intérêt élevé dans le traitement du diabète.

Toutes ces dispositions ne doivent pas éclipser l'écoute du patient à chaque délivrance, les difficultés doivent être entendues. Le suivi sera donc important, et sera renforcé si un professionnel de l'équipe est désigné/choisi comme « référent » pour un patient. On comprendra par cela que le professionnel « référent » aura déjà amorcé un dialogue avancé sur l'observance avec le patient qui sera renforcé par le suivi de ce dernier.

## **b      Sensibilisation aux suivis quotidiens**

La sensibilisation aux suivis quotidiens chez le patient diabétique est primordiale afin d'éviter les plaies compliquées. En effet, les trois facteurs de risque de développer des ulcérations au niveau du membre inférieur et notamment du pied sont la neuropathie périphérique, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la présence de déformation du pied. La neuropathie périphérique se détecte avec le test du mono-filament, test effectué par un médecin. Le diagnostic de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) se pose par corrélation de symptômes cliniques (claudications intermittentes, modification cutanée avec changement de température au niveau du membre) et d'outils diagnostics (mesure de l'indice de pression systolique, échographie Doppler). En ce qui concerne les déformations lors d'un examen podologique, il sera

cherché des déformations type pied de Charcot, présence d'hyperkératose signant un hyper-appui ou toutes autres anomalies du pied (1,19–21)

Afin d'adapter le suivi aux facteurs de risque, un groupe international de travail sur le pied diabétique a mis en place une gradation des facteurs de risques d'ulcération du pied. Pour le grade 0 on n'observe pas de neuropathie sensitive au test du mono-filament. Dans le grade 1 il est diagnostiqué une neuropathie sensitive isolée (sans autre facteur de risque). En ce qui concerne le grade 2 la neuropathie est associée à une AOMI et/ou un pied déformé (type Charcot). Enfin dans le grade 3, le risque d'ulcération est élevé puisque nous sommes dans un contexte de pied diabétique avec antécédents d'ulcérations ou d'amputations.

C'est pourquoi, en fonction du grade de la neuropathie, certains suivis doivent être renforcés.

Il sera toujours conseillé d'avoir recours aux soins de pédicurie pour prévenir les risques de lésions. La prise en charge par l'assurance maladie s'élève à quatre soins annuels en pédicurie pour les patients avec une neuropathie de grade 2 et monte jusqu'à 6 soins annuels pour les patients de grade 3.

### ***Argumenter en faveur d'auto-inspection podologique et soins pédicures***

Le pied du diabète est sujet aux plaies à cause de plusieurs mécanismes physiopathologiques. En effet, il peut être sujet aux plaies (5,23,32):

- Neuropathiques autrement appelées mal perforant plantaire. Ici, les fibres nerveuses sensitivomotrice et végétatives sont touchées ce qui aura pour conséquence de réduire la sensibilité superficielle; notamment en annihilant les sensations algiques et profondes. Dans ce cas, il y aura une atteinte de la proprioception avec pour conséquence directe des appuis anormaux en réponse à une mauvaise adaptation posturale. D'autre part, le système végétatif étant également touché, il est observé une hyposudation du pied diabétique avec ici un risque de développer des problèmes de fissures, crevasses, voire d'hyperkératose. Cliniquement le pied neuropathique sera un pied chaud, présentant une sécheresse cutanée accompagnée d'une hyperkératose.

Le test du mono-filament révélera un déficit sensitif (absence de réflexe ostéo-tendineux) et proprioceptif. Sur ce type de pied, les lésions surviennent sur les points d'appui et les zones de frottements. La plaie commence par une zone d'hyperkératose qui évolue en durillon ce qui génère des forces de cisaillements, blessant le tissu sous cutané. La plaie neuropathique évolue insidieusement puisque, initialement celle-ci est indolore, ce qui explique qu'elle soit découverte tardivement.

- Ischémiques, qui s'expliquent par les mécanismes d'artériopathie diabétique -à savoir une calcification des artères du membre inférieur- associés aux mécanismes de microangiopathie qui altèrent les parois des capillaires. Cliniquement, le pied ischémique est froid, pâle, avec les orteils dits maigres ou décharnés et des ongles épaissis. Le pouls périphérique est difficilement perceptible par le clinicien, voire non perçu. Enfin, lors de la marche, le patient diabétique souffrant d'ischémie présente une claudication intermittente se traduisant par une douleur du membre inférieur.

Comme vu précédemment, le patient diabétique est prédisposé aux plaies compliquées au niveau du pied. Dans le suivi au long cours de la pathologie, l'automatisation de l'inspection podologique est cruciale et nécessite d'être acquise par le patient. Il doit quotidiennement éviter la xérose plantaire en s'hydratant les pieds avec diverses crèmes médicales ou cosmétiques. Cette étape, souvent négligée, demeure toutefois importante. Le contexte de l'officine reste très propice au conseil de l'inspection et de l'hydratation du pied. En effet si un patient diabétique vient pour des dispositifs de compression, des orthèses antalgiques pour l'hallux valgus etc, le pharmacien est à même de juger d'état trophique des pieds du patient et se doit de donner un conseil en aparté sur le soin à faire ou à intensifier.

Le patient diabétique doit pouvoir bénéficier des conseils généraux à l'officine sur le suivi de ses pieds. Il devrait quotidiennement inspecter ses pieds, vérifier l'absence de plaie ou lésion qui, si elles sont présentes, feront l'objet d'une consultation médicale. Un lavage et un séchage minutieux et l'application d'une crème hydratante sur les pieds relèvent également du suivi journalier. Les zones d'hyperkeratoses doivent être traitées par élimination mécanique (avec une pierre ponce adaptée par exemple), tout en ayant pris le soin d'éliminer les zones de frottements dues à un mauvais chaussage. Attention, pour les zones d'hyperkératoses localisées (type cors, durillon, voire verrues), il existe en pharmacie des solutions dites coricides/verrucides contenant des agents kératolytiques puissants tel que l'acide salicylique ou encore l'acide lactique. Ces solutions ne sont pas adaptées sur un pied diabétique puisque leur pouvoir corrosif important est susceptible d'engendrer une plaie. Enfin le port de chaussures, même au domicile, reste le meilleur moyen de limiter les risques de blessures (1,21–23)

Le conseil demeure la mission principale du pharmacien, mais peut être renforcé par un nouvel outil de dépistage rapide de neuropathie autonome conçu pour être utilisé en

officine. Les dispositifs « Ezscan et Sudoscan » de la société Impeto medical ont été développés récemment dans cet objectif. L'intérêt pour le pharmacien et le patient est double puisqu'il concrétise le suivi des complications neuropathiques de la maladie tout en améliorant la prévention primaire.

Ces systèmes s'appuient sur les glandes sudoripares des mains et des pieds stimulées par des fibres nerveuses. Plus les glandes sudoripares seront réactives (et donc fonctionnelles) aux stimuli électriques appliqués, plus l'état des fibres nerveuses liées à ses glandes sera préservé.

Ce test prend peu de temps (estimé à moins de 10 minutes), il nécessite une formation minimale pour comprendre et expliquer le fonctionnement, mais offre aux pharmaciens la possibilité de sensibiliser le patient aux neuropathies diabétiques qui, dans ses premiers stades, n'ont que peu de conséquences. (24)

Ces dispositifs peuvent intégrer facilement la pièce dédiée à l'orthopédie, puisqu'il est souhaitable d'avoir un minimum de confidentialité pour ce genre de dépistage.



*Figure 2 : Dispositif Sudoscan® disponible sur <http://www.aimil.com/products/sudoscan-early-identification-and-follow-up-of-peripheral-autonomic-neuropathies>.*

Dispositif Sudoscan®, le patient pose pieds et mains sur les planches présentées sur la figure ci-dessus, le résultat est affiché sur l'écran en conductance, traduit en code couleur pour obtenir un effet plus visuel du résultat.

## **Traitement des intertrigos et onychomycoses**

Le traitement des intertrigos et des onychomycoses est indispensable. En effet, ces derniers peuvent devenir une porte d'entrée pour des pathogènes opportunistes, ce qui devient rapidement préjudiciable sur un pied diabétique déjà fragilisé par la maladie. Si le traitement des intertrigos (pied d'athlète) offre une efficacité et une rapidité de traitement profitable au patient, leurs récurrences sont fréquentes c'est pourquoi il est nécessaire d'adopter les mesures de prévention précédemment évoquées.

En ce qui concerne l'onychomycose, les traitements sont beaucoup plus longs (on dépasse les six mois de traitement) et il n'est pas rare de voir des patients abandonner le traitement. Les mycoses unguéales peuvent être liées à trois pathogènes principaux : les dermatophytes, les *candida* et les moisissures. Les traitements locaux reposent sur l'application quotidienne de ciclopirox ou hebdomadaire d'amorolfine pendant une durée de six mois minimum voire plus (durée liée au temps de repousse de l'ongle). Les traitements étant longs, ils sont à fort potentiel d'inobservance pour le patient. Lors de dispensation de ces médicaments, le pharmacien veille à la bonne utilisation et à l'observance du produit, surtout si ce dernier n'est pas renouvelé à la demande du patient. Un autre traitement de l'onychomycose repose sur l'application sur la zone touchée d'une association bifonazole/urée sous pansement occlusif à maintenir une journée complète. Il en résulte une élimination de l'ongle infecté. Le relai est assuré par l'utilisation d'antifongiques locaux type crème. Là encore, ce traitement bien qu'efficace n'est pas un traitement instinctif pour le patient qui n'a pas forcément été averti que le but recherché était la perte de l'ongle. Le pharmacien appuie donc l'objectif recherché par ce traitement, et expose toutes les caractéristiques du traitement utile à son efficacité.

## **Chaussures CHUT / CHUP**

Chez le patient diabétique, le chaussage est très important. Les chaussures doivent être suffisamment large à l'avant du pied et n'avoir aucune couture intérieure pouvant générer une petite plaie. En effet pour le patient diabétique, un mauvais chaussage peut être un facteur traumatique à l'origine d'une plaie. Ce facteur traumatique peut se combiner à un facteur aggravant comme l'infection. Le pied diabétique étant un pied fragile, il reste essentiel d'avoir un chaussage adapté. Les chaussures à usage temporaire ou prolongé peuvent répondre au besoin du patient. En prévention primaire, les chaussures à usage temporaire ou prolongé permettent une meilleure répartition des points de pression et diminuent fortement le risque de développer des plaies. Pour ce faire, les pharmaciens d'officine disposent de différents modèles de chaussure qui peuvent offrir une décharge de

l'avant-pied en tenant compte d'une éventuelle augmentation de la largeur de ce dernier. A contrario certains modèles offrent une décharge du talon. (25,26)

Dans tous les cas, la chaussure doit pouvoir accueillir une semelle interne orthopédique ou de confort.

## II- Prévention de l'aggravation et la chronicisation d'une plaie

Dans un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) basé sur l'étude ENTRED (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) (27), il a été estimé que 15 à 20 % des diabétiques présenteront dans leur vie un trouble trophique type ulcère au niveau du pied.

Lorsqu'une plaie est prise en charge elle doit faire l'objet d'une évaluation minutieuse de la part du clinicien afin d'établir un protocole de soin bien spécifique. Le médecin cherchera le facteur déclenchant de la plaie (ongles blessants, autosoins inadaptés, chaussures inadaptées, artériopathies etc). Il conviendra également de rechercher toute situation pré-lésionnelle autour de la plaie comme la présence de fissures, de mycoses, d'hyperkératoses etc.

Les caractéristiques générales telles que la superficie, le stade de la plaie (nécrose, fibrineux, granulation, épidermisation) doivent être renseignées.

Dans la stratégie de soin, on déterminera si l'ulcère se situe plus sur un terrain neuropathique ou artéritique voire mixte. Il existe une classification des ulcères : la classification PEDIS établie par le Groupe de Travail sur le Pied Diabétique (IWDGF).

La présence d'une infection modifiera également la prise en charge initiale de la plaie.

### 1) Antibiothérapie de la plaie infectée, bon usage

Avant de songer à instaurer une antibiothérapie, le praticien établit si la plaie du patient semble être associée à des signes d'infections locales ou non. Le tableau ci-dessous établi par la société française et francophone des plaies et cicatrisations permet d'évaluer la probabilité et la gravité d'une éventuelle infection (28)

Grade	• Pas de signe d'infection
-------	----------------------------

1	
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection touchant uniquement la peau et le tissu sous-cutané</li> <li>• Au moins 2 items suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>-Œdème ou induration</li> <li>-Rougeur &gt;0,5 cm et &lt;2cm</li> <li>-Douleur locale</li> <li>-Écoulement purulent</li> </ul> </li> </ul>
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rougeur &gt;2cm, associée à l'un des items suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- œdème</li> <li>-douleur</li> <li>-chaleur</li> <li>-écoulement</li> </ul> </li> <li>Ou</li> <li>• Atteinte des tissus profonds : arthrite septique, ostéomyélite, abcès, fasciite</li> <li>• Pas de signe systémique</li> </ul>
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse inflammatoire systémique</li> <li>• Présence d'au moins 2 items : <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tachycardie &gt;90 bpm</li> <li>-Tachypnée &gt; 20 cycles/min</li> <li>-Température &gt;38°C ou &lt;36°C</li> <li>-Globules blancs &gt;12 000/mm<sup>3</sup></li> <li>-10 % de forme immature</li> </ul> </li> </ul>

*Tableau 1: Classification du Consensus International sur le pied diabétique (29)*

En effet dans un premier temps, le praticien se base sur la clinique pour diagnostiquer l'infection associée à la plaie. (30)

Les prélèvements bactériologiques sont envisagés une fois que la clinique est évocatrice de l'infection. Néanmoins, les prélèvements peuvent être difficiles d'interprétation au vu de la présence de la flore bactérienne commensale cutanée.

Même si l'antibiothérapie ne permet pas la guérison, elle est fondamentale pour la cicatrisation, lorsqu'un foyer infectieux est concomitant d'une plaie (ulcère, escarre, mal perforant, pied diabétique). (31)

Or il n'est pas rare d'observer un défaut d'observance sur l'antibiothérapie lorsque les effets indésirables digestifs notamment sont ressentis par les patients. C'est pourquoi, quand l'antibiothérapie est dispensée en ville, le pharmacien d'officine est l'interlocuteur de choix pour échanger avec le patient sur les bonnes marches à suivre dans l'antibiothérapie et trouver une solution aux problèmes rencontrés.

#### a **Quels antibiotiques utilisés en ville dans les plaies infectées ?**

##### ***Caractéristiques des antibiotiques utilisables dans cette indication***

Les antibiotiques utilisés dans les infections de plaies chez le diabétique doivent être des antibiotiques avec un pouvoir de diffusion tissulaire important(32). De plus ils possèdent un large spectre d'action sur les bactéries gram+ (streptocoques, staphylocoques) pyogènes et éventuellement sur les gram-. Les antibiothérapies empiriques prévalent généralement car les prélèvements locaux (ex :écouvillonnage) ne sont pas effectués systématiquement dans les premiers temps, les ulcères et plaies n'étant jamais stériles.

De manière générale, dans une plaie superficielle qui date de moins d'un mois, les pathogènes les plus fréquemment retrouvés sont les bactéries cocci à gram positif aérobies telles que le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SAMS), le streptocoque  $\beta$ -hémolytiques *Streptococcus agalactiae* ou encore le staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM). On peut retrouver aussi des bacilles à gram négatifs comme des *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

Lorsque nous sommes en présence d'une plaie nécrotique, il n'est pas rare de rencontrer des bactéries anaérobies strictes représentées par exemple par *Finegoldia magna* et *Bacteroides spp.*

Face à la multitude de bactéries potentiellement présentes sur la plaie, l'antibiothérapie probabiliste prime au moins pour les 48-72 premières heures.

Cela nous amène à voir en première intention de prescription dans cette indication : l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la cloxacilline, la clindamycine, la céfalexine, la pristnamycine (33)

Bon usage des antibiotiques utilisés en première intention :

-Amoxicilline/acide clavulanique (association fixe 1000/125mg sachets, ou 500/62,5mg comprimés, IV)

L'amoxicilline possède une activité bactéricide via l'inhibition des enzymes intervenant dans la biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, ce qui a pour effet direct d'atrophier la paroi bactérienne provoquant la lyse du pathogène. L'association de l'amoxicilline à l'acide clavulanique permet d'obtenir une meilleure efficacité de cette dernière, et pour cause l'acide clavulanique joue le rôle de substrat suicide pour les bêta-lactamases bactériennes. En effet, certaines bactéries disposent d'un mécanisme de résistance à l'amoxicilline ; elles possèdent des bêta-lactamases qui dégradent la pénicilline. L'acide clavulanique possédant une forte affinité pour ces bêta-lactamases bactériennes, une fois liés, l'amoxicilline a la capacité d'agir. La posologie est de trois grammes d'amoxicilline et 375 mg d'acide clavulanique par jour sur une durée de huit à quatorze jours en fonction des résultats obtenus.

#### -La cloxacilline (500mg, IV)

La cloxacilline appartient au groupe des pénicillines du groupe M et par conséquent inhibe également la synthèse de la paroi bactérienne.

La posologie recommandée s'élève à trois-quatre grammes par jour impérativement répartis en trois prises.

#### -La céfalexine (500-1000mg- IV)

La céfalexine intègre le groupe des céphalosporines de première génération. Au même titre que la famille des pénicillines, la céfalexine détient une activité bactéricide *via* l'inhibition de synthèse de la paroi bactérienne.

La dose recommandée est de deux grammes par jour répartie en deux prises.

#### -La clindamycine (150-300mg)

La clindamycine est issue de la famille des lincosamides. Son action bactériostatique est portée par l'inhibition de la synthèse protéique du ribosome 50s bactérien. La posologie dans l'indication d'une plaie infectée chez le diabétique s'élève de 1800 mg à 2400mg répartis en 3 à 4 prises.

Ces quatre derniers antibiotiques peuvent parfaitement être envisagés en première intention mais il faut avoir conscience qu'ils ne sont pas actifs sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline(SARM). En la présence de ce pathogène, dans l'arsenal d'antibiotique disponible en ville on envisagera la pristinamycine (Pyostacine®).

#### -La pristinamycine

La pristinamycine fait partie du groupe des synergistines et tire également son activité bactériostatique de l'inhibition de la synthèse protéique du ribosome 50s bactérien. L'intérêt de la pristinamycine est son action bactériostatique (voire bactéricide en fonction des doses) sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

Notons que dans le cas de ces antibiotiques, une posologie élevée est à envisager en raison d'une perfusion tissulaire altérée, régulièrement observée chez le diabétique. Afin d'obtenir une éradication de l'infection, la plaie doit être réévaluée quelques jours après le début de l'antibiothérapie pour s'assurer que la molécule utilisée soit adaptée. Notons également qu'à ce stade, on peut également réajuster l'antibiothérapie si des prélèvements bactériologiques ont été effectués avant. L'observation clinique révèle que bien souvent, sur une plaie infectée datant de moins de quinze jours, une souche microbienne est identifiée, alors que sur une plaie chronique la colonisation polymicrobienne de la plaie est plus évidente et fait régulièrement suite à de nombreuses antibiothérapies passées.

Les différentes méthodes de prélèvements (26):

-le prélèvement microbiologique par écouvillonnage. Cette méthode était fortement utilisée, mais son intérêt dans les plaies cutanées est très décrié. En effet, lors du prélèvement, la bactérie pathogène est identifiée mais également d'autres bactéries de la flore cutanée qui colonisent la peau.

Le résultat affiche à tort une infection polymicrobienne de la plaie et incite donc à prescrire des antibiotiques à large spectre, avec pour risque final de sélectionner des bactéries résistantes à la molécule utilisée dans l'antibiothérapie.

En conséquence, ce prélèvement ne doit pas être retenu ni utilisé pour choisir un antibiotique.

- Le curetage-biopsie des berges, la biopsie cutanée et la ponction transcutanée d'une collection à distance de la plaie sont trois autres méthodes qui permettent *a contrario* d'obtenir un résultat plus probant dans l'exploitation de son résultat. Les données fournies par ces méthodes permettent d'identifier plus justement la bactérie responsable de l'infection et ainsi aboutir à une antibiothérapie plus adaptée. Dans l'idéal ces prélèvements sont à effectuer dès le début de l'antibiothérapie

probabiliste, de cette façon, une fois l'identification de la bactérie et l'antibiogramme obtenus les praticiens peuvent procéder à la « désescalade » pour obtenir une antibiothérapie sélective.

Dans tous les cas une absence d'évolution clinique de l'infection, ou même une aggravation de l'infection doit amener à une remise en question de l'antibiothérapie ou de l'observance du patient.

## **b Gérer leurs effets indésirables pour augmenter l'adhésion au traitement**

### ***Prévention et prise en charge des effets gastro-intestinaux des antibiotiques***

Le principal inconvénient de ces antibiothérapies réside dans leurs effets indésirables gastro-intestinaux. Les prévenir et/ou les anticiper apporte de meilleures chances au patient d'adhérer au maximum au traitement et d'éviter tout arrêt inopiné. Pour ce faire, le pharmacien avertit des risques digestifs mais doit bien faire comprendre l'importance du traitement au patient diabétique.

Le premier conseil sera d'inviter le patient à prendre l'antibiotique en début de repas, cela est d'autant plus vrai pour l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. D'autre part, si le prescripteur ne l'a pas rédigé sur l'ordonnance, on peut suggérer au patient d'associer le traitement antibiotique à un traitement adjuvant de *saccharomyces boulardii*. Cette levure a la capacité de réduire les phénomènes de colique surtout lorsque ces derniers sont liés à une antibiothérapie.

D'autres pansements gastriques de type argile comme la diosmectite peuvent être envisagés mais bien à distance de l'antibiotique pour qu'il n'en limite pas l'absorption.

Si malgré l'application de ces conseils, le patient présente des effets digestifs qui ne lui sont pas supportables, ce dernier doit impérativement en parler à son médecin et ne pas arrêter le traitement lui-même. Cette éventualité doit être également précisée par le pharmacien, car une perte de temps dans une plaie infectée chez le diabétique peut être une perte de chance de cicatrisation optimale.

### ***Prévention et prise en charges d'autres effets indésirables spécifiques.***

La colite pseudo-membraneuse constitue un effet secondaire de l'antibiothérapie. Elle est due à la colonisation de *Clostridium difficile* ce qui a pour conséquence de créer une inflammation du côlon et amenant à des diarrhées pseudo-membraneuses (présence de parois intestinales dans les selles) et glaireuses. Son diagnostic repose sur la présence de

selles non moulées plus de deux par jour sur une durée d'au moins deux jours consécutifs. Ce diagnostic sera confirmé par la recherche d'antigènes. Si la recherche d'antigènes se révèle positive, alors une recherche PCR (polymerase chain reaction) de la toxine produite par *Clostridium difficile* est mise en place. Enfin si cette recherche de toxine revient positive, alors un traitement sera mis en place. Le traitement initial préconisé, pour un patient ne présentant pas de facteurs de risques (comorbidités importantes, hyperthermie, fortes douleurs abdominales etc), sera un traitement par métronidazole cinq cents mg trois fois par jour pendant dix jours. Il n'existe en ville que ce traitement dans la prise en charge des infections à *clostridium difficile* (34,35)

Allergies: l'allergie aux antibiotiques de la famille de pénicilline est fréquemment décrite dans la population, et le pharmacien d'officine se doit de vérifier l'absence d'antécédents allergiques chez le patient. Cependant il est à souligner que les réactions décrites comme allergiques par le patient ne répondent pas forcément à un mécanisme d'hypersensibilité. En effet, sur les patients déclarant avoir des antécédents d'allergies aux pénicillines, seuls 5 à 10 % auraient une allergie avérée. (36)

### **c Limites de l'antibiothérapie de ville**

Si malgré l'antibiothérapie engagée en ville, l'infection ne parvient pas à être enrayée, ou si l'infection présente appartient à des grades III et IV, voire si l'observance est insuffisante, il est souhaitable d'entamer une antibiothérapie plus puissante, souvent en voie intraveineuse. Rappelons en plus, que dans un contexte d'une plaie sur terrain potentiellement ischémique, la perfusion sanguine est altérée et avec elle la diffusion tissulaire de l'antibiotique. Bien que le pharmacien d'officine n'ait ici pas de rôle direct à jouer sur cette antibiothérapie, il est utile de la connaître car des patients peuvent recevoir ces soins en ambulatoire, l'hospitalisation n'étant pas obligatoirement pratiquée.

On retrouve principalement quatre molécules(33,37):

- Linézolide(38)
- Vancomycine
- Teicoplanine
- Gentamicine/Tazobactam

## d Autres infections compliquant la cicatrisation

### *La dermo-hypodermite bactérienne nécrosante*

La dermo-hypodermite bactérienne nécrosante communément appelée « cellulite » (DHBN) est une infection touchant le derme et l'hypoderme. Lorsque l'infection atteint le fascia on parlera alors de fasciite nécrosante. Majoritairement l'infection est due à des bactéries aérobies *Streptococcus pyogènes* (streptocoques du groupe A β-hémolytiques), mais on peut retrouver d'autres souches comme *Staphylococcus aureus*, des entérobactéries, ou les entérocoques. (39)

Dans les bactéries anaérobies, on retrouve fréquemment les *Clostridium perfringens* voire *Pseudomonas aeruginosa*. *Dans tous les cas la stratégie restera identique aux infections vues précédemment, avec une antibiothérapie probabiliste confirmée ou infirmée par les prélèvements. Les antibiotiques utilisés dans les plaies conservent un intérêt dans le traitement de la dermo-hypodermite bactérienne nécrosante. Cependant l'antibiothérapie seule n'est pas préconisée, puisqu'il faut y associer un débridement chirurgical. (40) Notons que la progression rapide de l'infection peut amener à une amputation précoce du membre ou d'un segment du membre touché. (41)*

### **Ostéite**

Cette infection de l'os est une complication possible d'une plaie cutanée chez le diabétique. L'ostéite s'observe, par exemple, sur des plaies qui ne sont pas mises en décharge ; la plaie subit continuellement les forces de cisaillements liées à la marche et elle s'étend vers les tissus plus profonds. (39)

Cette complication se retrouve donc fréquemment sur des plaies mal soignées ou chroniques sur un terrain diabétique défavorable à la cicatrisation. De plus, au vu de son indolence chez le sujet diabétique, cette complication infectieuse reste difficile à diagnostiquer. Néanmoins, une fois que la clinique et la biologie ont permis d'établir le diagnostic d'ostéite, il convient de mettre en place une antibiothérapie adaptée. L'os étant un compartiment tissulaire particulièrement difficile à atteindre, les antibiotiques utilisés le seront à des doses élevées et sur une durée assez longue. Ceci explique que les patients devant suivre le traitement antibiotique peuvent être plus facilement exposés aux effets secondaires. (37)

Les antibiotiques retrouvés seront les suivants variant d'une bactérie aérobie ou anaérobie

- La rifampicine
- La lévofloxacine préférentiellement utilisée pour les bacilles gram négatif.

- La clindamycine

Exemple de mauvaise compliance au traitement liée à un problème d'effet indésirable. Mme X sous lévofloxacine et rifampicine.

*Ici le cas d'une patiente diabétique traitée par anti-diabétiques oraux et par insuline lente. Cette patiente présente une ostéite au niveau des têtes métatarsiennes M2 et M3. Après consultation en infectiologie, la patiente doit être traitée par rifampicine 1200 mg/jour et lévofloxacine 750mg.*

*Problèmes rencontrés :*

*-premièrement, la patiente n'a pas compris la posologie de 2 gélules 2 fois par jour de la RIFADINE 300mg et en a pris simplement deux par jour soit 600mg.*

*-deuxièmement, suite aux effets secondaires digestifs, la patiente n'a pas suivi correctement l'antibiothérapie.*

*Intervention du pharmacien dans le cas présent. Ici, la patiente devait être traitée pendant 6 semaines, elle devait donc venir effectuer un renouvellement au bout des 4 semaines. Le renouvellement s'est effectué beaucoup plus tard que prévu (2 semaines plus tard). Grâce à l'analyse des dispensations le pharmacien a détecté l'inobservance de la patiente et en a discuté avec elle. Le médecin infectiologue prescripteur a été contacté afin qu'il puisse avoir connaissance des raisons de l'inobservance de la patiente pour envisager un autre protocole.*

## **Gangrène**

La gangrène est le stade ultime de la complication de la plaie du diabétique. Il en existe plusieurs sortes comme la gangrène humide et la gangrène sèche. La gangrène sèche donne au tissu touché un aspect sec et mort. Le traitement principal mis en place est souvent la chirurgie. (42)

Par opposition à la gangrène sèche, il existe aussi la gangrène humide, observable elle aussi dans les plaies chez le patient diabétique. Elle se caractérise par des tissus nécrotiques de couleur noirâtre. Les lésions évoluent rapidement et on observe un décollement des tissus ainsi qu'une odeur nauséabonde. Le pronostic vital est ici engagé au vu du risque important de sepsis. (39)

## 2) Soins et dispositifs médicaux d'aides à la cicatrisation

### a Les pansements techniques et leur bon usage

Il y a plusieurs classes de pansements :

#### *Les alginates*

Les alginates sont des pansements composés d'acide mannuronique et guluronique obtenus à partir d'algues brunes. Ils ont une propriété d'absorption très importante puisqu'ils peuvent absorber près de dix fois leur poids. Ils s'illustrent également par une capacité hémostatique et de contrôle de la contamination bactérienne. Les alginates seront donc utilisés pour favoriser le bourgeonnement des plaies fibrineuses et/ou hémorragiques exsudatives voire très exsudatives type ulcères veineux, artériels chez le diabétique. (3,43–45)

Certains de ces dispositifs associent l'alginate de sodium à de la carboxyméthylcellulose qui possèdent tous deux une capacité d'absorption importante.

#### *Les pansements à l'argent*

L'argent des pansements peut se présenter sous différents états, sous forme de nanocristaux, sous forme de sulfadiazine, ou même encore sous forme d'ion argent. L'argent enrichit le pansement d'une activité antibactérienne plus ou moins puissante, ce qui donne lieu à une utilisation dans des plaies infectées comme cela peut -être le cas chez le patient diabétique. L'argent sous forme ionique peut être intégré dans des pansements de différentes classes comme celles des hydrofibres, des alginates, des hydrocellulaires ou encore dans des interfaces, le choix de la classe dépendant donc de l'état de la plaie. (25)

Néanmoins, leur efficacité dans la prévention et le traitement des infections sur des plaies semble discutée et il n'existe pas à l'heure actuelle d'études solides démontrant leurs indications. (47)

D'autre part, de rares cas de résistances bactériennes à l'argent ionique ont été observées (48), ce qui a poussé les instances de santé à restreindre l'utilisation et le remboursement des ces dispositifs (49). S'ajoute à cela, une possible résistance croisée entre des antibiotiques et l'argent ionique, puisque les bactéries résistances à l'argent développent un mécanisme d'efflux qui est aussi actif sur les antibiotiques. (50)

C'est donc dans ce contexte que l'HAS a recommandé depuis 2008 une utilisation limitée à l'ulcère de la jambe. (51)

### *Les pansements au charbon activé*

Le charbon activé présent dans les pansements apporte une activité adsorbante des plaies malodorantes, c'est à dire qu'il possède une capacité à capter des molécules en surface. L'odeur malodorante d'une plaie provient de la production de composés organiques volatils (COV) produits. C'est un mélange d'acides organiques (acide butyrique, valérique etc..) produits par les bactéries anaérobies, et d'amines/diamines produites par les bactéries protéolytiques. Le pansement au charbon capte donc les composés organiques volatils à la surface des fibres. (52–56)

Cette adsorption explique que la capacité d'absorption (captation) des exsudats par le pansement soit modeste, puisque très vite le pansement est saturé en surface. Son usage sera destiné au traitement des plaies malodorantes plus ou moins infectées. Il est utile de préciser que les pansements au charbon peuvent être utilisés en tant que pansement secondaire.

### *Les pansements hydrocellulaires*

Les pansements hydrocellulaires sont composés de trois couches avec une interface au contact de la plaie puis d'une couche intermédiaire de mousse en polyuréthane associée à un film externe semi-perméable et/ou d'adhésif. Ils permettent les échanges gazeux, mais sont imperméables à l'eau. On observe ainsi une meilleure prolifération des fibroblastes dermiques.(57) Leurs caractéristiques résident dans un pouvoir absorbant important, estimé dix fois leur poids, tout en respectant les bourgeons formés au niveau de la plaie. De part leur pouvoir très absorbant, ils seront réservés pour le pansement de plaies très exsudatives aiguës ou chroniques. Le respect de la peau autour de la lésion, permet l'utilisation de ces pansements sur des plaies avec une peau péri-lésionnelle altérée et fragilisée. Leur capacité d'absorption des exsudats évite la macération de la plaie qui, par conséquent ne sera pas odorante. Enfin, leur retrait est indolore puisque les bourgeons sont respectés, ce qui apporte un confort pour le patient. (55,58,59)

### *Les pansements hydrocolloïdes*

Les pansements hydrocolloïdes sont composés de polymères de carboxyméthylcellulose associés à de la pectine et/ou de la gélatine avec une matrice adhésive et un film semi-perméable.

Leurs propriétés d'absorption sont modérées et lentes. Ils forment un gel au contact des exsudats maintenant un milieu humide favorable et permettent les échanges gazeux avec le milieu extérieur ; cela favorise la sécrétion de facteurs de croissance, engage les processus de néo-angiogénèse et de différenciation des fibroblastes pour aboutir à la

formation d'un tissu de granulation.(54,60) Ainsi, le pansement n'adhère pas à la plaie mais à la peau saine, ce qui rend son retrait moins douloureux, mais peut générer une macération de cette peau saine débouchant sur une possible irritation. (43,54,61)

Ce pansement dégage une odeur assez particulière, mais évite tout de même la contamination microbienne. Il faudra donc avertir le patient et l'infirmier afin d'éviter la remise en cause du bon usage du dispositif qui reste malgré tout adapté.

Les pansements hydrocolloïdes seront donc plutôt utilisés dans des plaies au profil peu ou modérément exsudatif en aigu ou chronique (type ulcère) ou dans le cas de plaie sèche afin que ces derniers amorcent le processus de détersion.

### ***Les pansements à haut pouvoir absorbant***

Ces pansements s'obtiennent par la formation de fibres non tissées de carboxyméthylcellulose de sodium pure (pour les pansements hydrofibres) ou de fibres poly-absorbantes de polyacrylate (pour l'UrgoClean®). Les hydrofibres possèdent des propriétés très similaires aux pansements hydrocolloïdes mais disposent d'une capacité d'absorption supérieure puisqu'ils peuvent absorber un poids 30 fois supérieur aux leurs. Ils forment donc aussi un gel au contact des exsudats qui protège des contaminations bactériennes, améliore la fibrinolyse, la détersion autolytique et enfin favorise l'angiogénèse(53–55). A la différence des pansements hydrocolloïdes, les hydrofibres seront utilisés pour des plaies exsudatives et/ou en phase de détersion. Dans tous les cas, un hydrofibre ne sera jamais utilisé sur une plaie sèche ou nécrotique.

### ***Les pansements interfaces et tulles***

Les tulles sont des compresses avec des mailles larges imprégnées de corps gras (vaseline ou paraffine) associés ou non à d'autres principes actifs. Les interfaces présentent des caractéristiques similaires aux tulles mais possèdent un maillage plus petit imprégné de corps gras ou de silicone par exemple. On trouve également des interfaces lipido-colloïdes (particules d'hydrocolloïdes associées à de la vaseline). (43,54,55,62)

Ces dispositifs seront utilisés dans les plaies en phase de bourgeonnement ou en cours d'épidermisation car ils permettent de maintenir un milieu humide.

Il y a une précaution à prendre vis à vis des tulles : en effet, le maillage large de ces pansements rend possible l'adhésion du tissu de granulation au dispositif, avec la possibilité de le dégrader lors du changement, qui peut devenir douloureux pour le patient.

### ***Les pansements à l'acide hyaluronique (glycosaminoglycane)***

L'acide hyaluronique compose naturellement les tissus conjonctifs et le derme. Le fait d'appliquer ce genre de pansements permet une accélération de l'épithélialisation. L'acide

hyaluronique possède la capacité de retenir l'eau ce qui devient intéressant pour maintenir la plaie dans un milieu humide.

Il est important de souligner que si un pansement accélère le processus de cicatrisation des plaies, si ce dernier ne convient pas à la plaie ou si le protocole d'application n'est pas respecté il peut être néfaste au processus de cicatrisation. (43,54,55,62,63)

### ***Les pansements modulateurs de métallo-protéase***

Il a été observé dans les plaies chroniques une augmentation de la concentration des métallo-protéases au niveau de la plaie. (64)

Les métallo-protéases ont un rôle de remodelage du tissu cicatriciel. Or en forte concentration, l'effet devient néfaste à la cicatrisation car on observe une dégradation continue du tissu de bourgeonnement ainsi que des facteurs protéiques (facteur de croissance) nécessaires à l'évolution de la plaie. L'environnement de la plaie chronique n'est donc plus propice à la cicatrisation car la matrice extra-cellulaire est constamment dégradée.

C'est donc dans cette visée qu'une classe particulière de pansements a émergé. En effet, ces pansements modulateurs sont composés de NOSF (Nano OligoSaccharide Factor) associés à de la carboxyméthylcellulose pour former une matrice lipido-colloïde. Une couche supérieure en mousse de polyuréthane est ajoutée à cette matrice afin d'améliorer le drainage des exsudats produits par la plaie. (54,65,66)

Ces pansements trouvent une place tout particulièrement dans les plaies chroniques avec prise en charge des exsudats.

## **b Quel pansement pour quelle plaie**

### ***Les différents stades de plaie***

Le processus cicatriciel évolue en plusieurs étapes comme précédemment évoqué (phase inflammatoire puis phase de bourgeonnement, venant ensuite la phase d'épidermisation, et enfin celle de remodelage). Ce processus fait appel à des facteurs biochimiques physiologiques voire physiopathologiques pour le patient diabétique.

Il est admis que l'observation et la caractérisation de la couleur de la plaie permet de catégoriser les plaies.(67) Cette démarche vise à permettre une évaluation standardisée de la plaie et in fine d'améliorer le choix du pansement. (43)

Ainsi on retrouve :

- La plaie nécrotique sèche dont les tissus apportent une couleur noire. Le but sur ce genre de plaie va être d'humidifier la plaie pour favoriser la cicatrisation naturelle. Il y a cependant la nécessité d'une détersion mécanique préalable. Dans ce stade, la détersion mécanique peut être assistée d'un produit détersif comme le Protonsan® ou des hydrogels type Hydrogel® ou Purilon® etc. Ces produits ne sont à utiliser que sur la partie nécrosée, au risque de dégrader les parties saines avoisinantes. Une plaie nécrotique peut-être humide. Dans ce cas de figure des pansements absorbants seront utilisés afin de contrôler la production d'exsudats. Normalement, si la plaie évolue correctement, elle évolue en plaie fibrineuse.

- La plaie fibrineuse est une plaie jaune/jaunâtre liée à la présence élevée de fibrine. Pour ce genre de plaie on cherchera à absorber les exsudats, éliminer les tissus fibrineux, et maintenir un milieu humide en maîtrisant la prolifération bactérienne (sans chercher l'antisepsie).

Pour ces plaies, l'élimination des exsudats passent par l'utilisation de dispositifs absorbants type hydrofibres (type Aquacel® etc) voire des hydrocellulaires (type Biatain®, Allevyn®, Mepilex®, etc) si la plaie est moins productive. Notons que si la production de fibrine est associée à des pertes sanguinolentes, l'usage des alginates s'avèrent plus adapter.

- La plaie bourgeonnante où le tissu de granulation néoformé apporte une coloration rouge à la plaie. On cherche ici à protéger le tissu et maintenir un milieu humide. A ce stade l'utilisation d'hydrocellulaires reste possible si la plaie est productive. L'usage d'hydrocolloïdes (type Confeel®, Duoderm® etc) se limite aux plaies peu productives. Toutefois, les hydrocolloïdes ne bénéficient pas de la même sécurité d'utilisation que les hydrocellulaires, puisqu'il existe un risque d'infection venant d'un phénomène de macération ; ils ne sont donc pas ou peu utilisés chez le diabétique.

- Plaie en épidermisation, dont le tissu -qui constitue le début de la fermeture de la plaie- donne une couleur rose à la plaie. L'objectif poursuivi ici sera le même que pour les plaies bourgeonnantes, sachant qu'à ce stade, la plaie est très peu exsudative. On utilise des interfaces (type Urgotul®, Mepitel®, Jelonet® etc.) ou des films en polyuréthane (type

Tegaderm®, Opsite® etc.) pour protéger le tissu d'épidermisation.

- Plaie infectée : ici la plaie ne suit pas un processus physiologique de cicatrisation, l'infection de la plaie peut être considérée comme une complication. La plaie est souvent nauséabonde, et lui donne un aspect purulent (parfois verdâtre). Dans cette situation, le but va être de limiter la prolifération bactérienne afin de revenir à un stade physiologique de cicatrisation. Les pansements à l'argent trouvent leur intérêt puisqu'ils exercent une action régulatrice sur les germes. Néanmoins, leur utilisation et utilité sont controversées, car parfois la solution à une infection locale est la mise en place d'une antibiothérapie adaptée. Si en plus de l'infection, la plaie est malodorante, l'usage combiné de pansements au charbon est envisageable également.

Il existe cependant d'autres lésions possibles chez le diabétique comme :

- Les phlyctènes. Il s'agit de poches localisées de liquide clair. Elles proviennent d'un frottement répété (vérifier si la chaussure est adaptée) ou d'une brûlure par exemple. Elles ne sont pas à négliger car elles peuvent être la porte d'entrée à des infections ou des lésions plus graves chez le patient diabétique. Lorsque la phlyctène est intacte, il convient de préserver son intégrité au maximum en appliquant des interfaces type tulles qui viendront la protéger et éviter sa rupture. Si elle est rompue, il ne faut surtout pas arracher la peau. Il faut nettoyer et désinfecter la lésion, pour ensuite la protéger avec des tulles.

Ici, le patient peut être amené à négliger cette lésion, et demander un conseil à l'officine. Le pharmacien doit expliquer que ce type de lésions nécessite un avis médical assez rapide, et ne surtout pas tenter de conforter le patient dans son souhait d'automédication. Les phlyctènes doivent être évitées au maximum, et pour ce faire il est toujours nécessaire de rappeler l'importance du chaussage.

- Si la plaie tarde à cicatriser, elle devient chronique. En effet au-delà de quatre à six semaines de vie, une plaie est considérée comme chronique. Il n'est pas rare de voir des plaies devenir chroniques chez le diabétique en raison des phénomènes physiopathologiques évoqués précédemment. Dans ce cas de figure, il a été observé une augmentation significative du taux de métallo-protéases au niveau de la plaie. Dans un processus de cicatrisation physiologique, ces enzymes interviennent et sont nécessaires à l'évolution de la cicatrice, mais lorsqu'elles sont présentes en trop grande concentration, elles deviennent délétères pour l'évolution de la plaie puisqu'elles dégradent la matrice

extra-cellulaire. Dans ce cas de figure, il est alors préconisé d'utiliser des pansements aux NOSF (Nano-OligoSaccharide Factor) qui limitent l'effet des métallo-protéases matricielles.

### **c Dispositifs de décharge**

La localisation d'un ulcère ou d'une autre plaie au niveau de l'avant pied ou du talon entraîne l'obligation de soins supplémentaires. En effet, de part une location constamment soumise au poids de l'individu, la cicatrisation devient impossible. C'est pourquoi il est nécessaire d'apporter une décharge au niveau de cette plaie pour optimiser les chances de guérison. Plusieurs dispositifs existent et ont des avantages ainsi que des inconvénients qui leurs sont propres. (32)

#### ***Chaussures de décharge***

Les chaussures de décharge permettent une décharge de l'avant pied ou du talon en fonction de la localisation de l'ulcère.

Dans cette catégorie, on trouve les chaussures type Barouk® qui ne sont pas forcément les chaussures de choix pour la décharge de la plaie. Les chaussures type Barouk® génère une instabilité à la marche, et le déroulé du pas avec ce type de chaussures peut quand même aboutir à une pression sur l'ulcère, pression qui est indolente. (22,68)

#### ***Bottes amovibles et non amovibles***

La botte amovible présente l'avantage de laisser accès facilement à la plaie et permettre des soins quotidiens, néanmoins elle ne permet pas une adhésion complète du patient car cette dernière n'est généralement pas portée en permanence (hors soins). En effet, même si le patient doit se lever la nuit, les bottes doivent être portées. (69–71)

Les bottes non amovibles qui se façonnent avec du plâtre ou des résines, offrent une compliance hautement supérieure puisqu'il s'agit de dispositifs permanents. L'efficacité sur la cicatrisation de l'ulcère devient par conséquent supérieure aux autres dispositifs de décharge. En dépit de cet avantage, les bottes non amovibles sont difficilement supportées par le patient au quotidien, notamment pour la toilette et pour la nuit. Comme la botte ne laisse pas accès à la plaie, si l'ulcère est présent sur un terrain ischémique et/ou est surinfecté, la botte non amovible ne doit pas être utilisée afin de pouvoir soigner

la plaie et d'en garantir son contrôle. D'autre part, l'appui n'étant normalement pas autorisé, il existe un risque phlébitique au niveau sural notamment.

Afin de s'affranchir des contraintes liées au port de bottes non amovibles, certains modèles en résine ont été conçus afin de permettre l'appui, en protégeant davantage les zones d'appui. À cela s'ajoute une thérapie anticoagulante prophylactique par héparine pour réduire considérablement les risques de phlébite liés au port de cette botte. (65,70,71)

### *Autres dispositifs de décharges*

Si tous ces moyens de décharges ne sont pas voire plus envisageables, le prescripteur dispose d'autres moyens de mise en décharge disponibles à l'officine.

Le fauteuil roulant est le moyen de décharge par excellence du membre inférieur et surtout du pied. Bien qu'étant parfaitement efficace dans la mise en décharge, l'adhésion du patient valide à la station assise peut s'avérer être un frein majeur à son utilisation. De surcroît, la conformation non adaptée du logement du patient rend souvent compliqué l'usage quotidien du fauteuil sans avoir recours à la marche ou ne serait-ce qu'un appui temporaire sur le pied.

Le fauteuil roulant doit être le mieux adapté au patient et pour cela la taille et le poids doivent être connus car il existe une multitude de tailles. Enfin, il existe des fauteuils dits «conforts» qui peuvent accroître la qualité de vie du patient au quotidien puisque ces fauteuils disposent d'un dossier plus haut et de positions allongées plus agréables que les fauteuils classiques. Toutes ces spécificités doivent être abordées avec le patient afin que le pharmacien réponde au mieux à ses besoins.

En association à ce dispositif, ou en utilisation seule, l'alitement contribue à une décharge du pied.

Le lit ici peut être médicalisé avec un matelas anti-escarre au vu de la durée d'alitement. Plusieurs objets peuvent venir compléter ce dernier, tel que des coussins de décharge talonnière, des arceaux évitant le contact des draps sur la peau et la plaie (souvent douloureuse sur un terrain artéritique) (70,71)

### **3) Thérapie par pression négative**

#### **a Principe de fonctionnement de la thérapie par pression négative**

##### ***Effet de la pression négative sur la plaie***

La thérapie par pression négative exerce au niveau de la plaie une dépression bénéfique à la cicatrisation. En effet, celle-ci permet d'obtenir une augmentation de la perfusion sanguine locale avec comme effet, de stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, et par conséquent d'augmenter la production de nouvelles cellules tissulaires (par exemple ici les kératinocytes). Le bénéfice attendu réside donc dans une accélération du bourgeonnement de la plaie qui produit un tissu de granulation, il en résulte donc une réduction du temps de cicatrisation.(72)

Les objectifs poursuivis par la thérapie par pression négative sont une accélération de la formation d'un tissu de granulation de qualité, afin de réduire le temps de cicatrisation de la plaie chronique. Cette technique de soin offre en supplément l'avantage de drainer efficacement les exsudats des plaies suintantes et de limiter l'oedème local associé. Tout ceci concourt à l'obtention d'un environnement humide favorable à la cicatrisation, ce qui évite les complications liées à la chronicisation des plaies. (54,65,73–75)

##### ***Difficultés d'utilisation de la thérapie par pression négative***

Bien qu'étant efficace, la thérapie par pression négative peut avoir des effets indésirables lors de son utilisation comme la douleur qui est fréquemment ressentie par le patient. Cette douleur provient de la dépression locale, qui peut être modifiée en fonction des appareils. D'autre part, la macération des berges de la plaie s'observe aussi, et ces dernières doivent faire l'objet d'une surveillance accrue afin de ne pas créer de lésions secondaires. Enfin, l'hémorragie locale résulte souvent d'une dépression locale trop importante et reste néfaste pour la cicatrisation de la plaie.

Les inconvénients de la méthode de thérapie s'expliquent par une difficulté d'utilisation des dispositifs qui nécessitent une formation supplémentaire des infirmier(es) ou autres personnels soignants habilités à les manipuler. En effet, ces derniers doivent être formés à la technique de pansement qui requiert une bonne mise en place de la mousse et de la gaze sur la plaie et ils doivent vérifier l'étanchéité du pansement. Le réglage du générateur de dépression doit être maîtrisé et éventuellement adapté en fonction des résultats cliniques et/ou des effets indésirables algiques ressentis par le patient. Enfin, pour le patient, le bruit généré par l'appareil pour créer la dépression, est souvent source de désagréments notamment la nuit. (54,74,75)

## **b Patient éligible au traitement par thérapie par pression négative**

La Haute Autorité de Santé recommande l'utilisation de la thérapie par pression négative chez le diabétique en deuxième intention dans le cas d'ulcère diabétique artériel, artériolaire, ou neuropathique avec perte étendue de substance. Cette thérapeutique peut se présenter comme une alternative à certains gestes chirurgicaux. Dans les plaies du patient diabétique, tout signe d'infection non contrôlée, ou de saignement en fait une des contre-indications à l'utilisation de la thérapie par pression négative. En outre, la thérapie par pression négative ne s'utilise pas sur une plaie ischémique ou alors seulement après revascularisation efficace. (73)

## **c Comment se passe la thérapie par pression négative ? Avenir en ville ?**

D'un point de vue technique, un boîtier assure une dépression au niveau de la plaie entre 50 et 200 mmHg. La dépression peut être pratiquée de manière continue ou non en fonction de la tolérance du patient et de l'intérêt des deux modes pour l'évolution de la cicatrice.

L'unité de pression négative est reliée à la plaie par un dispositif de drainage qui permet de recueillir les exsudats, collectés pendant les phases de dépression. Entre le drain et la plaie est appliqué un pansement primaire type mousse polyuréthane ou compresse de gaze (en fonction de la production d'exsudats), recouvert d'un film de polyuréthane qui garantit l'étanchéité du dispositif. L'ensemble du pansement est changé deux à trois fois par semaine selon l'état de la plaie. L'état des berges de la plaie est constamment évalué.

En pratique, la thérapie par pression négative est systématiquement démarrée dans un établissement de santé sous l'impulsion d'un médecin, et ce pour une durée maximale de trente jours, renouvelable un mois. L'intérêt de la thérapie par pression négative est remis en question à chaque changement de pansements, et elle sera abandonnée lorsqu'il n'y a pas d'amélioration observable après deux changements. Bien que la thérapie par pression négative soit efficace et présente un intérêt certain dans la cicatrisation des plaies chroniques du patient diabétique, elle n'est envisageable en ville que via l'hospitalisation à domicile (HAD), puisque les dysfonctionnements du générateur de dépression doivent être pris en charge rapidement afin d'éviter la macération et par conséquent l'aggravation de la plaie. (54,58,65,73–75)

## **4) Prévention et traitements des récurrences et du passage à la chronicisation des plaies**

D'après la Haute Autorité de Santé, une plaie devient chronique à partir de 4 à 6 semaines d'évolution

L'Assurance Maladie a dénombré via son organisme SNIIRAM une incidence de 668 plaies du pied pour 100 000 diabétiques en 2013 soit environ 24 000/an. Les données SNIIRAM rapportent également une croissance légère des plaies du pied au début des années 2010 jusqu'au moins l'année 2013.

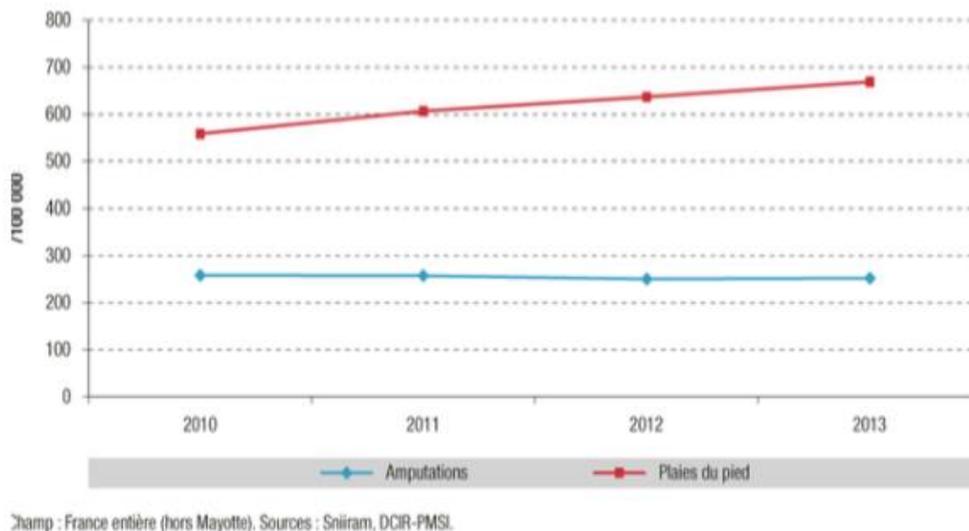


Figure 3: Évolution du nombre d'amputations par an versus nombre de plaies du pied chez le diabétique. Disponible sur [http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2015/34-35/assets/img/contents/Art4-Fig2\\_zoom.jpg](http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2015/34-35/assets/img/contents/Art4-Fig2_zoom.jpg)

La diminution du nombre d'amputations passe par une diminution du nombre de plaies, donc une meilleure prévention des troubles trophiques chez les patients à risque.

### **Risque de récurrences élevé ou d'aggravation**

Comme évoqué précédemment, les patients diabétiques souffrant ou ayant souffert d'une plaie du membre inférieur et notamment du pied, sont à risque plus élevé de récurrence de troubles trophiques.

Dans un article paru sur le site de la Haute Autorité de Santé « Comment prévenir les réhospitalisations d'un patient diabétique avec plaie du pied ? » de novembre 2014, on y apprend, d'après les données CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs salariés) qu'en 2010, 15458 patients diabétiques ont été hospitalisés pour une plaie du pied et que 44% d'entre eux ont été réhospitalisés pour une nouvelle plaie ou une amputation et que 20% d'entre eux sont décédés. Cette étude nous amène à la conclusion

qu'un effort considérable doit être fait dans la prévention secondaire de la pathologie diabétique sur les troubles cutanés.

En effet, la solution la plus efficace pour obtenir un risque minimal de réhospitalisation, est d'obtenir une adhésion optimale du patient à son traitement et de revenir à des entretiens d'éducation thérapeutique utiles à n'importe quel stade de la maladie.

### ***Indication de la revascularisation***

Lorsque la cicatrisation s'annonce difficile ou est à risque de devenir chronique, voire même si le patient présente des douleurs au repos liées à l'ischémie en présentant une claudication intermittente à la marche, la revascularisation artérielle est envisagée afin d'améliorer les chances de cicatrisation de la plaie et de soulager les douleurs liées à cette dernière. La revascularisation ne sera pratiquée que dans le cas d'ulcère présent principalement sur terrain artéritique. (2)

Afin d'établir la revascularisation, des examens préalables sont conduits sur le membre ischémique pour déterminer la meilleure marche à suivre.

L'examen réalisé prioritairement demeure l'artériographie du membre inférieur qui peut être complétée par une angiographie en résonance magnétique. Il est à noter que l'angioscanner et l'écho-doppler artériel demeurent des examens complémentaires envisageables.

La clinique et les examens d'imagerie s'accompagnent d'une mesure de l'indice de pression systolique (IPS) et d'une mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène.

L'IPS correspond au rapport entre la pression mesurée à la cheville et celle prise au niveau huméral. Le ratio obtenu permet d'évaluer l'état artériel et de la perfusion distale.

En effet, un IPS compris entre 0,7 et 0,9 indique que le patient souffre d'une artériopathie oblitérante du membre inférieur qualifiée de compensée ou infraclinique, le patient ne ressentant aucun symptôme. En revanche, lorsque l'IPS descend sous les 0,5, le patient présente des symptômes de douleurs au niveau du membre inférieur, des phénomènes de claudication s'observent ; on parle dès ce stade d'ischémie sévère. En cas d'IPS supérieur à 1,4, il est probable que les artères distales du patient souffrent d'un phénomène d'incompressibilité, phénomène qui s'observe dans des cas de calcifications appelé médiacalcose (régulièrement observé chez le patient diabétique). Cet IPS devient donc

inexploitable, et doit être suivi d'examens complémentaires comme la mesure transcutanée de la pression partielle en oxygène.

Comme son nom l'indique, cet examen cherche à obtenir la pression en oxygène, et ce sur des zones bien définies, généralement au niveau du dos du pied. La pression obtenue aboutit à la capacité de perfusion et d'oxygénation des tissus du membre inférieur. Une pression basse témoigne d'une mauvaise capacité de perfusion et d'une hypoxie tissulaire qui signalera une capacité cicatricielle spontanée amenuisée.

Une fois les domaines ischémiques clairement définis et analysés, il existe plusieurs techniques de reconstitution artérielle telles que (76,77) :

- le pontage. Dans cette technique, on utilise des vaisseaux veineux de gros calibres (minimum 3-4 mm) et de bonne qualité. La veine sera inversée pour que les valvules ne s'opposent pas au flux artériel. Cependant, pour réaliser cette intervention nécessite une anesthésie générale et une allongement parfois prolongé, ce qui n'est pas sans risque pour la patient diabétique. En pratique, le pontage n'est pas envisagé d'emblée en raison du mauvais état du territoire veineux du patient âgé et diabétique.
- la thrombo-endarthérectomie. Ici cette technique peut être employée lorsque l'état veineux du patient est dégradé et qu'un pontage n'est pas possible. Cela consiste à désobstruer l'artère fémorale. Cette technique est moins lourde, et ne nécessite pas nécessairement une anesthésie générale. Toutefois, s'il existe un rétrécissement artériel en aval du membre, elle doit être combinée avec une autre technique de revascularisation.
- la dilatation au ballon autrement appelée angioplastie transluminale percutanée. On utilise ici des ballons visant à déboucher l'artère obstruée. Il est possible d'introduire des stents au niveau artériel. Cette angioplastie se pratique en anesthésie locale et ne compromet pas d'éventuelles revascularisations ultérieures.
- la recanalisation endovasculaire (sous intinale). Cette dernière est favorisée dès lors que ses chances d'aboutissement à une revascularisation correcte sont clairement établies, elle reste une technique économique comparativement aux autres précédemment citées.

En conclusion de cette partie, les soins à apporter aux plaies sont essentiels à la cicatrisation de la plaie, mais afin d'optimiser les chances de guérison et d'éviter les

risques importants de récurrences liés à la maladie diabétique, l'équilibre glycémique doit toujours être recherché.

### **III- Prise en charge du patient nécessitant une chirurgie**

On dénombre environ 252 amputations pour 100 000 diabétiques en 2013 d'après les données SNIIRAM, soit environ 9000 par an. Le niveau le plus haut d'amputation était l'orteil dans 52% des cas, le pied (19%), la jambe (17%) et la cuisse (12%).

Notons également qu'en terme de complications la région Nord Pas de Calais est une des six régions où l'incidence des amputations du membre inférieur est la plus élevée (après les DOM-TOM et la basse Normandie).

Dans un rapport de l'HAS précédemment évoqué, il est évalué que 1% des diabétiques subiront dans leur vie au moins une amputation.

#### **1) Moment d'indication de la chirurgie ou amputation**

La réalisation d'une amputation chez le patient diabétique est envisagée lorsque l'hypoxie résultant de l'artérite devient trop importante, et qu'elle ne permet plus une perfusion correcte du membre inférieure. D'autres pathologies associées à la maladie diabétique confirment l'intérêt de l'amputation, c'est le cas des infections graves touchant l'os ou les tissus mous, et dont la guérison ne peut être obtenue par une antibiothérapie adaptée. (2) (78)

##### **a Examens préalables en faveur de la chirurgie**

Les examens cliniques détermineront l'indication ou non de l'amputation d'une section du membre inférieur. En effet, des plaies qui ne guérissent pas ou qui présentent des infections profondes (ex : ostéite) ne constituent pas dans l'absolu une indication suffisante pour justifier l'acte chirurgical. Le praticien évoquera la pertinence de l'amputation notamment lorsqu'il se trouve en présence d'une plaie nécrosée surinfectée, mais également lorsque le patient présente plusieurs plaies de type ulcères dont les chances de guérison sont jugées insuffisantes. Un bilan artériographique pré-opératoire reste nécessaire pour évaluer l'état du territoire artériel et compléter la clinique. Cet examen repose sur l'exploitation des données graphiques obtenues après injection d'un produit de contraste couplée aux rayons X. Si les examens artériels mettent en exergue une insuffisance artérielle avec une ischémie avérée, une revascularisation sera pratiquée avant l'amputation pour optimiser les chances de cicatrisation du membre amputé.

D'autres examens d'imagerie comme les radiographies (qui utilisent les rayons X pour discriminer les différents tissus) du membre inférieur présentant une plaie infectée se pratiquent afin de vérifier l'absence de gaz au sein des tissus mous. Lorsque l'on observe une présence de gaz, cela indiquera que le patient est atteint de gangrène, ce qui constitue une urgence opératoire. Les radiographies pourront aiguiller le praticien sur la présence d'une infection des tissus osseux, infection qui sera confirmée à l'imagerie par résonance magnétique qui se base sur la résonance magnétique nucléaires des protons d'eau. (2,20,79)

A ce stade, le pharmacien aura un rôle d'information sur les examens à réaliser, leur importance et leur intérêt. Si les examens d'imagerie nécessitent des produits de contraste, il vérifie l'absence de contre-indication avec leur traitement antidiabétique (exemple : contrastes iodés et biguanides), et informera des modalités de conservation dudit produit.

## **b Procédés opératoires**

L'étendue de l'amputation résulte de nombreux facteurs dont les principaux enjeux demeurent la cicatrisation d'amputation et l'autonomie du patient. En effet pour préserver au mieux l'autonomie du patient, l'acte chirurgical serait pratiqué au plus distal (loin) du membre et au plus proche de la plaie. (80) Cela étant, ce procédé entraîne le risque de complications comme une récurrence de plaies et une augmentation du risque infectieux ce qui aboutirait à une réintervention avec un geste chirurgical plus agressif.

A l'inverse, un geste chirurgical d'emblée plus large diminuera considérablement le risque post-opératoire ainsi que le risque de réamputation(81). L'inconvénient de cette technique demeure la perte d'autonomie plus importante que sur un geste chirurgical plus distal.

Ainsi le niveau de l'amputation dépend donc d'abord de la localisation de la plaie, de l'autonomie pré-opératoire du patient notamment à la marche. Généralement, les amputations respectent des zones articulaires ou lignes physiologiques existantes. Les amputations les plus distales s'effectuent au niveau de l'articulation entre les deux phalanges des orteils, on parlera ici d'amputations transphallangiennes. Ensuite, on trouvera l'amputation de l'orteil où ici l'amputation est pratiquée entre la première phalange et la zone métatarsienne. Si besoin, l'ablation peut même se réaliser au niveau des métatarsiens. (80) Les amputations plus proximales qui suivent, respectent soit l'interligne de Lisfranc (qui est l'articulation entre les os métatarsiens, cunéiformes et l'os cuboïde) soit l'interligne/articulation de Chopart (englobant le calcaneum, le cuboïde, le talus et l'os

naviculaire). (81) Le dernier niveau d'amputation du pied se fait au niveau de l'articulation talo-crurale (articulation de la cheville).(82)

Néanmoins, si la localisation de la plaie se situe au niveau bas de la jambe, le tracé chirurgical est généralement dessiné en dessous du plateau tibial , car cela laisse la possibilité pour le patient d'utiliser une prothèse en post-opératoire pour essayer de maintenir un seuil minimal d'autonomie.

Enfin, en cas de risque infectieux important (exemple : gangrène), une amputation au niveau fémoral est généralement pratiquée lorsque le pronostic vital peut être engagé.

## **2) Prise en charge post-opératoire**

### **a Intérêt des antibiotiques en post-opératoire**

L'antibioprophylaxie est recommandée lors d'une amputation du membre inférieur. Avant d'utiliser un antibiotique celui-ci doit répondre à des critères précis. Il doit donc être efficace sur les germes potentiellement contaminant dans l'amputation. Sa capacité de diffusion tissulaire doit être optimale afin qu'il puisse atteindre en concentration efficace les tissus touchés par l'amputation (derme,muscle,os). Notons que l'antibioprophylaxie ne trouve pas de légitimité à être conservée plus de deux jours. (83)

### **Évaluation du risque infectieux post-opératoire**

L'amputation demeure une intervention à risque infectieux. La Société Française d'Anesthésie et Réanimation (S.F.A.R.) a mis à jour ses recommandations sur l'antibioprophylaxie post-opératoire en 2018. En effet, cette dernière préconise l'utilisation d'association fixe amoxicilline et acide clavulanique à commencer avant l'acte chirurgical (2 grammes) et poursuivre maximum deux jours après (1 gramme toutes les six heures). En cas d'allergie, la clindamycine est utilisable (900 milligrammes avant l'opération poursuivis par 600 milligrammes toutes les six heures maximum deux jours). Lorsque la clindamycine est utilisée, elle est associée à deux injections de gentamicine à 24 heures d'intervalle. (79)

Ici on reste dans l'optique d'éviter l'infection post-opératoire mais il est estimé que le taux d'infection post-opératoire après une amputation avoisine les 20 % (84). En cas d'infection post-opératoire, une antibiothérapie curative est mise en place.

Lorsqu'on suspecte une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, on utilisera alors la vancomycine.

## **b** **Prise en charge de la douleur (membre fantôme)**

Les douleurs post-opératoire pouvant se rencontrer après une amputation sont les douleurs « classiques » liées à l'effraction cutanée et la section musculaire et osseuse répondant généralement bien aux antalgiques de palier II et III. En revanche les douleurs liées à la section des nerfs, aboutissent à des douleurs appelées neurogènes dont la prise en charge nécessite une thérapeutique différente.

### ***Douleur du membre fantôme ou l'algohallucino***

L'algohallucino se résume par l'apparition de douleurs que le patient localise dans la région du membre amputé. Les caractéristiques douloureuses revêtent différents aspects et symptômes en fonction des patients. Les douleurs ressenties peuvent s'apparenter à des décharges électriques, des sensations de brûlure, des démangeaisons, des picotements ou encore des crampes.

L'existence de cette douleur s'explique par la formation d'un névrome au niveau de la zone de section. Ce névrome est formé de terminaisons nerveuses nociceptives désorganisées dont la stimulation provoque cette algie particulière. Se rajoute à cela, une réorganisation de l'homonculus lors de l'amputation du membre. L'homonculus est la représentation corticale du corps via les nerfs afférents (c'est à dire qui transmettent l'information vers le système nerveux central) ; il est obligé de s'adapter aux changements morphologiques puisque les informations provenant de la périphérie ont changé. La zone corticale, que le membre amputé occupait, est emparée par les régions voisines. Ainsi, la stimulation d'un membre qui possède une zone corticale proche de celle du membre amputé va provoquer chez le patient une douleur type algohallucino. Il semblerait qu'une mémoire de la douleur puisse jouer un rôle dans l'apparition de ces algohallucinoses. En effet, il est rapporté que beaucoup de patients présentent des douleurs similaires aux douleurs précédemment ressenties avant l'amputation, ce qui laisse penser la possible existence d'une mémoire de la douleur ainsi qu'une mémoire proprioceptive. (85–87)

### ***Place des médicaments dans le traitement des douleurs du membre fantôme***

Plusieurs médicaments sont utilisables pour traiter les douleurs du membre fantôme avec des catégories et des pharmacologies différentes.

La première classe utilisable reste les antalgiques de palier II (tramadol, codéine) et III (morphine, oxycodone). (88) Leur utilisation s'avère utile et potentiellement efficace.

D'autres médicament comme les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (duloxétine), certains anti-

épileptiques (prégabaline, gabapentine, et carbamazépine) (89) semblent apporter un soulagement dans ce type de douleur.

On retrouve des informations l'utilisation des médicaments antalgiques :

- Les anti-épileptiques :

-La prégabaline et la gabapentine sont deux molécules qui agissent au niveau des récepteurs calciques voltage dépendant au niveau du système nerveux central. Des études ont montré leur efficacité dans le traitement des douleurs du membre fantôme. (88) Ces médicaments, bien qu'efficace, doivent être introduits de manière prudente et progressive. L'instauration du traitement commence avec des doses faibles.

Pour la prégabaline (90), le traitement débute par une dose de 150 mg par jour en deux ou trois prises. L'augmentation de dose s'envisage entre le troisième et septième jour de traitement où là , la dose quotidienne peut atteindre 300 mg par jour répartie en deux ou trois prises.

Une fois le délai de sept jours dépassé, le traitement peut atteindre 600 mg par jour réparti également en deux ou trois prises.

Pour le traitement de gabapentine, la dose initiale débute le premier jour avec 300mg en une prise, poursuivie le deuxième jour avec une dose de 600 mg en deux prises, pour obtenir une dose de 900mg en trois prises le troisième jour. Si toutefois, le soulagement des symptômes n'est pas obtenu, une augmentation par pallier de 300 mg peut être envisagée tous les trois jours pour un maximum journalier à 3600mg. Attention certains seuils ne doivent pas être franchis pendant un laps de temps. A savoir qu'il ne faut pas atteindre 1800mg avant une semaine de traitement, 2400mg avant deux semaines, et 3600mg avant trois semaines. Les effets indésirables que l'on retrouve fréquemment pour ses deux molécules sont la somnolence et des étourdissements, ainsi qu'une augmentation de l'appétit accompagnée d'une prise de poids.

-La carbamazépine agit sur les canaux sodiques voltage-dépendants du système nerveux central. Cet anti-épileptique a obtenu également l'indication dans le traitement des douleurs neuropathiques, dont les douleurs du membre fantôme font partie. (91)

Ici, la posologie est variable en fonction de l'individu et du résultat obtenu. Globalement, l'instauration se fait à raison de 200 à 400 mg par jour en deux prises pour les comprimés à libération prolongée voire trois pour les autres formes orales. La posologie doit être augmentée de manière progressive par pallier de 100 à 200 mg afin de limiter l'apparition d'effets indésirables.

Les effets indésirables qui peuvent être spécifiés au patient sont le risque de somnolence, de prise de poids (nécessitant une surveillance de ce dernier, dont l'augmentation excessive est préjudiciable à l'équilibre de la pathologie diabétique), des possibles réactions allergiques.

En raison de son pouvoir inducteur enzymatique, le pharmacien vérifiera l'absence d'interaction avec des traitements chroniques du patient (anticoagulants oraux d'action directe type dabigatran, apixaban, rivaroxaban ou anti-vitamine K, des anticholestérolémiants type statines, ou certains médicaments à marge thérapeutique étroite comme par exemple la théophylline ou la digoxine). NB : de par son pouvoir inducteur enzymatique, la carbamazépine peut diminuer l'efficacité de certains antalgiques comme le tramadol ou l'oxycodone.

En pratique à l'officine, l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de la douleur ne sont pas « instinctifs » pour le patient. En effet, il s'agit bien ici de médicaments utilisés en traitement de fond de la douleur, ce qui implique une prise quotidienne et surtout une bonne observance pour obtenir les effets souhaités. De plus, l'instauration progressive afin d'augmenter la tolérance des molécules est source d'erreur pour le patient. Le pharmacien se doit ici d'expliquer l'intérêt d'une telle méthode et afin d'aider le patient à suivre ce traitement, le praticien notera les doses à prendre en notant de date à date. Il sera plus facile au patient de suivre un calendrier préalablement instauré.

*Ex: ordonnance du 22/12/18 Monsieur D. par le prescripteur diabétologue : Prégabaline 50 mg 3x par jour pendant 7jours, puis augmenter les doses de 50 mg par semaine jusque 300mg.*

*Conseil à apporter : échéancier type du 23/12 → 29/12 inclus : 1 gélule 3 fois par jour si douleurs toujours présentes : 30/12 → 05/01 1gel matin midi , 2 gélules soir. Etc...*

Il sera toujours nécessaire d'expliquer et d'insister sur le fait qu'à partir du moment où le patient obtient un soulagement satisfaisant, il n'y a plus lieu d'augmenter la posologie. Le praticien expliquera au patient ou à la personne venant pour lui, que le médicament prescrit est un médicament qui est aussi utilisé dans l'épilepsie, mais malgré tout reste utilisable dans le cadre de douleurs neuropathiques. En pratique, certains patients lisent les notices des médicaments (surtout des nouveaux médicaments introduits qu'ils ne connaissent pas) et peuvent par ce biais devenir réticents à l'idée de prendre ce

médicament. Informer d'emblée sur ce point permet de se prémunir de la défiance que le patient développerait vis à vis du médicament.

- Les antidépresseurs :

-La duloxétine est un antidépresseur dont l'action réside dans l'inhibition des récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline ce qui augmente la concentration extracellulaire de ces dernières au niveau central. (90)

La dose utilisée dans la neuropathie diabétique (et ici dans l'algothallucinoze) est en général 60 mg par jour (avec une possibilité de démarrer à 30mg par jour). L'efficacité de ce traitement est évaluée après deux mois durant lesquels la posologie peut être portée à son maximum jusque 120 mg au-delà, l'intérêt clinique n'a pas été démontré.

Les effets indésirables fréquents de la duloxétine retenus sont les céphalées , l'anxiété, la perte d'appétit et la xérostomie.

-l'amitryptilline est un antidépresseur tricyclique dont l'action se base sur une diminution de la captation de la sérotonine et noradrénaline au niveau présynaptique, et elle possède une action anticholinergique responsable d'effets secondaires. La dose initiale conseillée est de 12,5 à 25 mg jour , à prendre le soir de préférence. Cette dose est mise à l'essai pendant une semaine. Elle peut être augmentée par palier de 12,5 à 25 mg toutes les semaines en fonction des résultats et de la tolérance sans dépasser 150 mg par jour.

Ici la forme goutte est régulièrement prescrite, afin d'éviter toute confusion et sous ou surdosage, l'équivalence 1mg= 1 goutte doit être connu.

Les effets indésirables : En raison des effets anticholinergiques précédemment évoqués, il est souvent observé des problèmes de somnolence, de constipation et de xérostomie. D'autres effets comme la prise de poids sont observés et sont à prendre en considération en regard de la pathologie diabétique. Bien qu'étant utilisable, l'amitryptilline ne montre pas de résultats probants dans le traitement des algothallucinozes du patient diabétique amputé. (88)

En pratique à l'officine, le patient peut également ne pas comprendre pourquoi le médecin lui instaure un traitement antidépresseur pour les douleurs du membre fantôme. Ici le pharmacien doit évoquer l'intérêt de ce traitement, pour que les douleurs du patient soient au mieux prises en charge. Lorsque la molécule permet une augmentation de posologie, la progressivité de cette dernière doit être expliquée et un échéancier toujours proposé.

### *Autre thérapie disponible à l'officine*

L'électrothérapie antalgique ou physiothérapie utilisée via les systèmes TENS (transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) peut apporter un soulagement de l'algothallucinoïse ressentie par le patient diabétique amputé. En effet ce dispositif s'appuie sur le « gate control » pour soulager la douleur en envoyant un courant électrique au niveau du moignon. Ce courant électrique shunte les influx nerveux algiques des fibres nerveuses afférentes, ce qui permet de réduire la sensation douloureuse au niveau du membre fantôme mais également au niveau du moignon d'amputation. (92)

En pratique à l'officine, les prescriptions de dispositifs TENS doivent être correctement analysées afin de dispenser le bon matériel. Il existe plusieurs sortes d'électrodes différentes selon que la zone de pose soit sur le membre supérieur ou inférieur, et des dispositifs capables d'avoir différentes fréquences de courant électrique. Dans le cas précis de l'algothallucinoïse, les patchs doivent être adaptés aux moignons du membre inférieur.

L'appareil doit être livré avec deux câbles et quatre électrodes souples autocollantes de dimension suffisante pour le moignon d'amputation du membre inférieur.

Après obtention d'un diplôme université de prise en charge de la douleur, il est accordé au pharmacien d'expliquer l'utilisation des dispositifs TENS au patient. En effet, les appareils agréés disposent de plusieurs programmes dont au moins un programme dit conventionnel (C-TENS) et un programme acupunctural (AL-Tens délivrant des courants dits endorphiniques).

Le C-TENS est un courant de haute fréquence, ce qui génère des paresthésies non douloureuses pour le patient dont l'effet recherché mime celui du « gate control ». Ce programme procure une analgésie rapide, mais qui ne persiste pas à l'arrêt de l'électrostimulation. L'AL-TENS est un mode de stimulation discontinue où l'on utilise un courant de basse fréquence. Les faibles secousses musculaires obtenues après l'électrostimulation avec ce programme amènent à une analgésie rapide et durable à l'arrêt de la séance. (93,94)

Bien que l'électrothérapie offre une possibilité de traitement de la douleur pour le patient, son efficacité reste peu prouvée dans la littérature, et sa place dans les stratégies thérapeutiques est peu définie. (92,95)

De plus, les contraintes de cette technique liées à ces modalités d'utilisation (temps d'utilisation, utilisation des différents programmes) réduisent les chances d'observance.

Certains appareils de neurostimulation électrique transcutanée sont pourvus de systèmes capables de détecter l'(in)observance en se basant sur le temps d'utilisation. Là encore, le pharmacien étant le principal fournisseur de ces dispositifs, il peut détecter l'inobservance du patient et en discuter avec lui.

## **Prothèses**

L'utilisation de prothèses a démontré une efficacité dans le soulagement des algohallucinoses. En effet, la prothèse peut être faite dès lors que la zone d'amputation est parfaitement cicatrisée. Cependant leur utilisation demeure souvent mal tolérée car douloureuse pour le moignon, et l'utilité n'est pas toujours comprise en dehors de l'aspect esthétique.

### **c Suivis et soins du moignon**

Après l'amputation, le patient diabétique doit acquérir un certain nombre de gestes quotidiens afin de vivre au mieux avec son nouvel état physique.

En effet l'ISPO (International Society for Prosthetics and Orthotics) a établi un guide méthodologique pour l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique pour personnes amputées de membre(s). Ce programme s'est inspiré largement des recommandations de l'HAS de 2007 en matière d'éducation thérapeutique. (96)

Il aborde quatre points fondamentaux :

- La maîtrise pour le patient de la réalisation de la contention et du chaussage du moignon. L'un et l'autre sont indissociables puisqu'il est important de réaliser une bonne contention pour obtenir un bon chaussage de la prothèse. Si le moignon varie de volume (contention mal placée par exemple), le chaussage de la prothèse ne sera pas optimal et le patient encourra un risque accru de chute. Enfin, si la prothèse n'épouse plus parfaitement la forme du moignon, il existe un risque réel de blessures. Par ailleurs, bien positionner l'orthèse permet d'éviter les attitudes vicieuses de posture. Les attitudes vicieuses se traduisent par l'apparition de flossum qui est un enraidissement d'une articulation. Ce flossum apparaît notamment lorsqu'il n'existe pas ou peu d'appuis au sol. L'enraidissement articulaire s'accompagne de douleurs et/ou d'un œdème.
- La gestion de la douleur. Le patient doit ici apprendre à différencier les douleurs nociceptives des douleurs neuropathiques afin de mieux comprendre les traitements antalgiques qui lui sont prescrits. Nous pourrions ici noter que les bonnes utilisations de médicaments doivent être expliquées au patient (comme précédemment détaillées dans la partie III)2)b). Par ailleurs, des douleurs associées à une hyperthermie ou à un changement de couleur du moignon laissent penser à soit un problème infectieux soit un

problème vasculaire, ce qui dans les deux cas est une situation d'urgence.

- Le lavage quotidien : le lavage quotidien du moignon nécessite l'usage de produits cosmétiques doux (type surgras, sans savon). Une inspection quotidienne sera également réalisée à l'aide d'un miroir si nécessaire. L'hydratation du moignon est possible, mais de préférence le soir afin d'éviter toute macération lors de la pause du manchon et de la prothèse. Enfin le patient a connaissance des signes d'alertes comme la présence d'érythèmes, de lésions, d'oedèmes, de phlyctènes ou encore l'existence d'une hyperthermie. Tous ses symptômes doivent inciter le patient à consulter le médecin.
- La réduction des risques cardiovasculaires. Pour ce faire, un équilibre glycémique est souhaitable, ainsi qu'un contrôle des autres facteurs de risques cardiovasculaires associés tels que l'hypertension, les dyslipidémies. Comme précédemment évoqué, le pharmacien dispose d'outils pour améliorer la compliance du patient à ses traitements pour favoriser l'équilibre de la maladie et la réduction des risques associés. Comme le membre controlatéral demeure fragile et à risque plus élevé d'amputation, le patient surveillera quotidiennement ce dernier suivant les mêmes recommandations vues antérieurement (partie I)3)b).

### **3) Eviter le risque de nouvelle plaie risquant d'engendrer une nouvelle amputation**

Parmi les personnes diabétiques amputées au niveau d'un membre inférieur, environ 20 % étaient ré-amputées au moins une fois au cours de l'année. (97) Le taux de réhospitalisation dans l'année pour plaie du pied était de 30 %. (94)

Après l'amputation, le membre controlatéral à l'amputation devient à risque puisque ce dernier est plus sollicité musculairement. Notons que les soins à apporter au(x) pied(s) restent identiques aux soins des pieds d'un patient indemne de plaie/amputation. Le suivi du patient amputé s'inscrit donc dans les mêmes recommandations que celui de patient sans plaie, l'équilibre glycémique doit être recherché, les inspections podologiques doivent être réalisées soigneusement, et toutes les situations à risques doivent être écartées. C'est dans ce contexte que le pharmacien reste un professionnel capable d'agir sur l'observance et l'adhésion du patient à son traitement ce qui lui permettra d'atteindre au mieux l'équilibre de sa maladie.

## IV- Procédures d'assurance qualité

### 1) Patient indemne de plaie

#### a Contexte : Première délivrance d'un traitement antidiabétique et/ou de dispositifs d'autosurveillance glycémique.

Objectif : améliorer la prise en charge et l'observance des traitements anti-diabétiques oraux afin d'éviter les complications de la maladie. (105)

Qui : Toutes les personnes habilitées à exercer au comptoir

Les questions à poser :

- Le patient sait-il qu'avoir un bon équilibre de son diabète permet de réduire les complications de ce dernier ?
- Connait-il les complications du diabète ? Notamment les problèmes de neuropathie, d'artérite ? Les pathologies secondaires liées à un mauvais équilibre : pieds de Charcot, mal perforant plantaire, ulcère ?
- Le médecin lui a-t-il fixé un objectif glycémique cible ? Si oui, sait-il comment l'atteindre ?

Les points clés à aborder :

- Comment prendre correctement les antidiabétiques oraux ? Comment et quand effectuer les insulines ou incréтино-mimétiques ?
- Gérer les effets indésirables : nausées, hypoglycémies...
- Expliquer comment utiliser correctement les dispositifs d'autosurveillance glycémique, et fournir un carnet de suivi des glycémies.
- Insister sur l'intérêt des règles hygiéno-diététiques et conseiller d'aller voir un(e) diététicien(ne).
- Évoquer avec le patient, les suivis à effectuer, notamment dans le cas d'un diabète nouvellement diagnostiqué, la mesure de l'hémoglobine glyquée tous les trois mois, puisqu'elle sera le reflet de l'équilibre de la maladie avec le traitement nouvellement introduit.
- Expliquer les soins quotidiens à faire au niveau plantaire pour éviter les plaies (hydratation du pied, vérifier l'intégrité du pied, traiter mycose, pas de coricides/verrucides,

réalisation d'orthèses plantaires en cas de déformation du pied, suivi annuel par un pédicure podologue)

Tout cet entretien peut se faire au comptoir si le patient ne manifeste pas de problèmes particuliers, cependant si le patient n'est pas à l'aise ou peu à l'écoute, il peut être possible de lui proposer un entretien plus personnel dans l'espace de confidentialité.

**b Contexte : Renouvellement d'une ordonnance avec des antidiabétiques oraux ou introduction d'une thérapie antidiabétique supplémentaire.**

Objectif : Vérifier l'observance des traitements, et la connaissance de la maladie. (105)

Qui : Toutes les personnes habilitées à exercer au comptoir.

Les points à connaître du patient :

- Le patient a-t-il un résultat d'hémoglobine glyquée?
- Le traitement est-il pris régulièrement (consultation de l'historique ou du dossier pharmaceutique) ? Une irrégularité de prise du traitement peut être un marqueur d'inobservance. Faire remplir la grille d'observance de la Haute Autorité de Santé.

Les points à (ré)aborder :

- Expliquer qu'un déséquilibre de la pathologie expose à un risque accru de développer des pathologies cutanées.
- Chercher à comprendre les causes de l'inobservance (mauvaise compréhension et/ou acceptation de la maladie, effets indésirables du traitement) et proposer des solutions (gestion des effets indésirables des médicaments en jouant sur le moment de prise, proposer de faire un pilulier voire des préparations de doses à administrer)
- Proposer un suivi plus personnel avec le patient. Le patient pourra communiquer des résultats de prise de sang afin de mieux les comprendre et cela offre la possibilité au pharmacien de rappeler les objectifs à atteindre.

L'écoute du patient toujours importante, et les points (ré)abordés peuvent se faire préférentiellement dans l'espace de confidentialité où le patient pourra s'exprimer plus librement.

## 2) Patient diabétique avec plaie(s)

Les informations obtenues sont tirées d'un référentiel de l'OMÉDIT Normandie intitulé « outil d'aide pour la prescription de pansements » du 30 juin 2014 consultable à : <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/guide-pansements-2,3858.pdf>

### a Contexte : Première délivrance de pansements

Objectif : optimiser la prise en charge des plaies chez le patient diabétique pour une cicatrisation optimale

Qui : Toutes les personnes habilitées à exercer au comptoir.

Les renseignements à obtenir

- Qui prescrit le pansement ? Médecin généraliste, le diabétologue, l'interniste, l'infirmier, le pédicure podologue ?
- Où se situe la plaie ? Au niveau plantaire ? Au niveau du membre inférieur ?
- Contexte d'apparition de la plaie : suite à une blessure ? Ou soudain (mal perforant plantaire, ulcère veineux/artériel) ?
- Qui va prodiguer les soins ? Est-ce le patient lui même ou un membre de sa famille ou encore un(e) infirmier(ière) ?
- La prise en charge de la plaie comporte-t-elle une antibiothérapie ?
- Les caractéristiques globales de la plaie : douloureuse ? Sanguinolente ou non ? Suppurative, exsudative ou sèche ?
- Le médecin a-t-il ordonné un protocole de soins particuliers ?
- Des dispositifs de contention sont-ils prescrits ?
- Y a-t-il eu un changement dans la stratégie thérapeutique antidiabétique ?

Les points à aborder :

- Aborder les bons usages des pansements, renseigner les soins préalables, le renouvellement éventuel, et des spécifications à savoir.
- Si la plaie est infectée et qu'une antibiothérapie est mise en place : renseigner de l'intérêt de celle-ci, prévenir l'apparition des effets indésirables.
- Si les traitements antidiabétiques ont été modifié, les changements doivent être

soulignés, expliqués, ainsi que leur utilité dans la cicatrisation de la plaie. Enfin, il convient d'amener le patient à comprendre qu'il est à haut risque de récurrences de troubles trophiques surtout si sa glycémie n'est pas équilibrée.

- Si des dispositifs de contention sont prescrits, le patient doit comprendre que le traitement de l'œdème est primordial pour favoriser la cicatrisation de la plaie. Bien souvent la contention type bande vient en soutien des pansements, ce qui rend la pose du pansement plus complexe.

## **b Contexte : Renouvellement d'une ordonnance de pansements**

Objectif : S'assurer de la pertinence du renouvellement, et vérifier l'évolution de la plaie.

Les renseignements nécessaires :

- La plaie a-t-elle évolué ?
- Le renouvellement arrive-t-il dans les temps ? Si non, pourquoi ? Les pansements sont-ils changés à une fréquence plus importante ?
- Entre la première délivrance et le renouvellement, y a-t-il eu une prescription d'autres pansements par un autre praticien ? Si oui pourquoi ?
- Le patient a-t-il rencontré des problèmes avec les pansements ? Problème de démangeaisons au niveau de la zone adhésive de certains pansements, pansements qui se décollent, odeur nauséabonde au retrait de ces derniers ?

Les points à aborder :

- Expliquer la survenue d'éventuels effets indésirables et les prendre en compte : si irritation/allergie à certains pansements adhésifs, suggérer un passage vers les formes non adhésives mieux tolérées
- Si le pansement ne peut être maintenu en place la durée préconisée par le protocole de soin, ce dernier est-il suffisamment absorbant ? Ou la forme est-elle adaptée ?
- Si entre la première ordonnance et le renouvellement d'autres classes de pansements ont été prescrites, le renouvellement n'est peut-être pas pertinent.

Difficultés rencontrées :

- Ici la principale difficulté qui peut être rencontrée et qui est commune à la première dispensation des dispositifs, c'est la présentation de l'ordonnance par un tiers. En effet, il n'est pas rare qu'un proche se déplace pour obtenir le matériel de pansement. Il n'est donc ici pas évident d'obtenir toutes les réponses aux questions posées. Néanmoins si c'est l'infirmier qui se déplace, il est possible d'en savoir plus sur l'état de la plaie.

### 3) Fiche bonne usage des pansements et conseils à l'officine

#### Principe de base face à une plaie

Une fois que le clinicien a déterminé les principales caractéristiques de la plaie du membre inférieur du patient diabétique, l'ordonnance de pansements est établie. Afin d'aboutir à une pleine efficacité de ces dispositifs médicaux dits techniques, l'officinal doit veiller à leur utilisation optimale.

Avant d'appliquer le pansement, la plaie doit subir une détersion préalable. Cette phase de détersion consiste en un nettoyage de la plaie avec une eau savonneuse suivi d'un rinçage abondant au sérum physiologique.

La détersion simple, telle qu'elle vient d'être évoquée n'est pas toujours possible sur une plaie fibrineuse. L'exemple d'une plaie fibrineuse, insuffisamment nettoyée par la détersion classique, amène le soignant à procéder à des détersions plus efficaces comme la détersion mécanique, autolytique (via l'application d'hydrogels) voire la détersion chirurgicale.

Il est à noter que dans cette phase de détersion, les recommandations proscrivent l'utilisation d'antiseptiques et d'antibiotiques locaux, qui ne montrent pas d'intérêt sur la cicatrisation de la plaie, même infectée. Malgré tout, ces antiseptiques et antibiotiques locaux restent souvent prescrits simultanément aux pansements. De plus, certains antiseptiques comme la chlorhexidine ou l'hypochlorite de sodium dégradent les matrices de beaucoup de pansements techniques.

Une fois la détersion et le rinçage effectués, les pansements peuvent être appliqués. En conseils généraux associés à la dispensation, le pharmacien d'officine avise le patient diabétique qu'une cicatrisation efficace s'accompagne d'un apport protéique augmenté (estimé 1,5g/kg/jour) soit par l'alimentation, soit par la prescription de compléments alimentaires hyperprotéiques de préférence édulcorés. Une hydratation quotidienne correcte s'associe également à ce conseil.

### Bonne utilisation des hydrocolloïdes :

Ces pansements sont occlusifs ; en conséquence, ils ne s'appliquent pas sur les plaies infectées. D'autre part, comme les plaies du patient diabétique -et notamment celles du membres inférieurs- demeurent des plaies qui risquent de s'infecter, il n'est pas conseillé de les utiliser(54,58,99). Néanmoins, leur utilisation demeure envisageable pour des plaies à moindre risque infectieux.

En ce qui concerne leur bon usage :

- Ils se mettent en place après une détersion et reste utilisables dans n'importe quel stade de la cicatrisation dès l'instant que la plaie produit peu d'exsudat. Il est à souligner que l'usage d'antiseptiques locaux n'apporte pas d'intérêt.

Leur pose ne nécessite pas de pansements secondaires, car ils sont dits « auto-adhésifs » et ils peuvent être laissés en place pendant la douche.

- Le pansement est maintenu jusqu'à ce qu'il se décolle, soit de deux jours à parfois sept jours(43,54,100), mais il demeure nécessaire de surveiller quotidiennement l'évolution de la plaie(58). Sur le marché il existe des hydrocolloïdes opaques ou transparents. Les hydrocolloïdes transparents garantissent un meilleur suivi de l'évolution de la plaie sans porter atteinte à la pose du dispositif.

- Une odeur nauséabonde au retrait est observable en raison de la macération, mais elle ne doit pas alerter le patient et le soignant en l'absence de signes locaux d'infection.

Les points à vérifier pour la dispensation des hydrocolloïdes :

-Vérifier que la plaie ne produise pas trop d'exsudats.

-Sont-ils prescrits pour une plaie du pied ou un ulcère ? Si oui le risque infectieux est-il mesuré par le prescripteur (traitement antibiotique associé?), durée d'utilisation de ces

pansements ? Le cas échéant, d'autres formes comme des pansements hydrocellulaires ne sont-ils pas envisageables et plus adaptés? (99)

### Bonne utilisation des hydrocellulaires

Les hydrocellulaires sont des pansements dits « multicouches » avec un pouvoir d'absorption intéressant. Ils ont l'avantage de n'être pas perméables aux liquides et bactéries mais permettent les échanges gazeux avec l'extérieur.

Enfin, ils ne sont que très peu adhérents à la plaie, ce qui rend leur retrait presque indolore. (53,54,59)

### Bon usage

- Nettoyage et détergence demeurent les étapes préalables indispensables
- Leur longue durée d'absorption laisse la possibilité de garder les pansements jusqu'à cinq voire sept jours sur la plaie. Néanmoins, le renouvellement du pansement peut se faire dès que celui-ci est saturé en exsudat.
- Ils s'utilisent principalement sur des plaies dites bourgeonnantes.

### Les points à vérifier lors de la dispensation des hydrocellulaires

-Au vu des multiples formes de cette famille, il importe de connaître la localisation de la plaie puisqu'il existe des formes classiques, mais également des formes se revendiquant anatomiques avec comme exemple des dispositifs en forme de coques pour s'adapter au mieux aux plaies du talon.

-Dans cette classe, il existe également des formes adhésives et non adhésives. Certains patients présentent ou ont présenté des allergies (type eczéma, donc retardée) aux adhésifs utilisés par certaines marques, il est utile de se renseigner sur des antécédents d'allergies aux adhésifs et de proposer dans la mesure du possible des formes non adhésives pour s'affranchir de cet effet indésirable. Pour les hydrocellulaires non adhésifs destinés au membre inférieur, l'utilisation concomitante de compression multicouche est souhaitable pour le maintien du pansement.

-Par ailleurs, les hydrocellulaires ne possèdent pas tous les mêmes capacités d'absorption. En effet, des formes dites « Extra minces » ou « Lite » limitent le pouvoir absorbant des pansements. Les formes très absorbantes seront réservées aux plaies très

exsudatives afin d'éviter tout risque de déshydratation de la plaie, alors que les formes moins absorbantes seront préférées pour les plaies moins exsudatives. (54,57,60)

### Bonne utilisation des pansements à haut pouvoir absorbant

Les hydrofibres sont des pansements avec un haut pouvoir d'absorption, et au contact des exsudats ils forment un gel qui permet de maintenir un milieu propice à la cicatrisation tout en contrôlant le risque infectieux associé. Ils tirent leur intérêt en poursuivant la phase de déterision de la plaie.

Bon usage :

- Un nettoyage et une déterision préalables sont nécessaires avant de procéder à la pose du dispositif.
- La taille du pansement est à choisir en fonction de la taille de la plaie. En effet, les pansements doivent recouvrir la plaie et quelques centimètres au-delà des berges de cette dernière.
- Très souvent, les formes prescrites se présentent sous forme de compresses. L'utilisation secondaire de film de polyuréthane voire d'hydrocolloïdes fins devient donc indispensable pour maintenir un milieu humide, ou de pansements américains pour compléter le pouvoir absorbant du pansement si la plaie est très exsudative.
- Le changement du pansement s'effectue à saturation de la compresse d'hydrofibre (deux ou trois jours) voire moins (tous les jours en cas d'infection avérée de la plaie). (43,54,55,100)

Les points à vérifier lors de la dispensation d'hydrofibres :

-La plaie est-elle bien exsudative ? Les hydrofibres ne s'utilisent jamais sur une plaie nécrotique

-Les dispositifs prescrits sont-ils associés à un pansement secondaire? Si oui, est-il adapté à l'état de la plaie ?

## Bonne utilisation des alginates

A l'instar des hydrofibres, ils forment un gel au contact des exsudats mais également au contact du sang. Ils disposent aussi d'un fort pouvoir d'absorption ce qui révèle être intéressant dans le traitement des plaies du membre inférieur chez le diabétique (101)

Bon usage :

- Des étapes de nettoyages et détergers restent utiles.
- D'après la fiche de bonne pratique et bon usage des pansements alginate de calcium, établie par l'OMÉDIT centre (Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux et Innovation Thérapeutiques) ; l'utilisation se cantonne à des plaies exsudatives et/ou hémorragiques sur une durée de pose de deux jours pour les pansements de classe III et certains de la classe II b de la classification des dispositifs médicaux. D'autres alginates de la classe III associés ou non à la carboxyméthylcellulose peuvent avoir une durée de pose allant jusqu'à sept jours. (43,44,100)
- Les formes principalement commercialisées sont sous formes de compresses, et nécessitent donc aussi un pansement de recouvrement.
- Il existe des mèches que l'on réserve pour les plaies cavitaires, il ne faut pas chercher à combler toute la cavité avec celle-ci pour éviter la pression qu'elle pourrait exercer sur la plaie lors de sa saturation en exsudats et/ou sang. Enfin pour un retrait indolore et au minimum traumatique, il faut humidifier la mèche avant le retrait. (35)

Les points à aborder lors de la dispensation des alginates :

- Sans précision de la forme d'alginate, la localisation de la pose et le type de plaie doit être recherchée, afin de s'orienter soit vers une forme compresse ou mèche.
- Vérifier que le patient dispose de pansements de recouvrement pour les formes non adhésives.
- L'humidification du pansement pour la pose et/ou le retrait est envisageable mais uniquement en utilisant du sérum physiologique et non de l'eau stérile. (43–45,54)
- L'usage d'antiseptiques tels que la chlorhexidine ou l'hypochlorite de sodium est à proscrire en raison de leur incompatibilité avec les dispositifs d'alginates. (62)

## Bonne utilisation des pansements modulateurs de métallo-protéase

Ces pansements techniques commercialisés et remboursés sous le nom de marque réduisent l'action des métallo-protéases matricielles (MMP) dans la plaie chronique ou à

risque de se chroniciser. Notons que les plaies du membre inférieur chez le diabétique sont des plaies plus longues à cicatriser et peuvent très bien répondre à cette dernière indication.

Bon usage :

- S'utilisent après nettoyage et détersion classique
- Indication sur des plaies bourgeonnantes type ulcère veineux

### Bonne utilisation des pansements au charbon activé

Les pansements au charbon activé ont été conçu pour prendre en charge les plaies malodorantes avec ou sans signes locaux d'infection. Les formes commercialisées permettent de traiter les plaies plates comme les plaies cavitaires. (53–55)

Bon usage :

- Une détersion préalable mécanique, autolytique ou chirurgical des tissus nécrotiques est indispensable avant la pose du pansement
- Le pansement au charbon activé nécessite un pansement secondaire pour assurer son maintien. La propriété de ce dernier sera choisie en fonction de la caractéristique de la plaie. En effet si la plaie est peu exsudative , un pansement semi-occlusif sera suffisant. Cependant si la plaie est très exsudative, on choisira un pansement très absorbant pour prendre en charge les exsudats et le pansement au charbon sera utilisé comme pansement secondaire afin de ne pas être saturé par la production de la plaie. (54,62,102)

Les points à vérifier et à aborder :

- si la forme n'est pas précisée, il faut chercher la forme de pansement le plus adapté (si plaie cavitaire par exemple)
- dans la majorité des marques existantes, le pansement ne doit pas être découpé au risque de libérer le charbon directement sur la plaie.
- les pansements au charbon ne sont pas résistants à l'eau, donc le retirer en cas de prise de douche ou appliquer un pansement type film ou hydrocellulaire par exemple.

### Bonne utilisation des pansements à l'acide hyaluronique

L'HAS recommande l'utilisation des pansements à l'acide hyaluronique pour les ulcères du membre inférieur sur une plaie peu suintante infectée ou non (103)

Bon usage(43,55) :

- Une détersion préalable est nécessaire
- Il existe des formes imprégnées ou les crèmes qui doivent être appliquées sur une gaze.
- Le pansement se change deux fois par jour jusqu'à la cicatrisation complète de la plaie.

### Bonne utilisation des interfaces et des tulles

L'utilisation de ces pansements est réservée aux plaies en phase de bourgeonnement ou d'épidermisation. Il s'agit de dispositifs s'utilisant avec un pansement secondaire.

Le pansement secondaire sera choisi en fonction de la production d'exsudats par la plaie.

Bon usage :

- Un rinçage/lavage de la plaie au sérum physiologique est souhaité avant la pose du dispositif.
- Le pansement doit être découpé aux dimensions de la plaie
- Le pansement est maintenu sept jours maximum. (43,54,104)

Points d'attention :

-Les pansements vaselinés sont susceptibles de sécher assez facilement. C'est pourquoi il vaut mieux toujours poser un pansement occlusif ou semi-occlusif dessus.

-Les larges mailles des tulles permettent parfois au bourgeon de granulation d'adhérer à ces dernières ce qui rend le retrait du pansement douloureux.

## **Conclusion**

Avec le vieillissement de la population et des pathologies plus fréquentes comme l'obésité, la prévalence du diabète augmente et consitute ,aujourd'hui et dans l'avenir, un enjeu socio-économique majeur pour les instances de santé. L'avènement de thérapeutiques et de dispositifs innovants coûteux, concourent à améliorer la prise en charge des patients

diabétiques, mais font craindre une augmentation des dépenses de santé pour cette pathologie.

L'offre de soin, pour le traitement des plaies chez ses patients, reste aujourd'hui très inégalitaire. Devant ce constat, il paraît évident que l'objectif poursuivi réside dans une politique de prévention primaire voire secondaire. Le pharmacien peut œuvrer en ce sens. Pour se faire, il se doit d'adresser des messages de santé publique aux patients diabétiques, évoquant notamment les possibles conséquences trophiques d'un mauvais équilibre de la maladie. Notons que la clé de voûte de cet équilibre réside, d'abord et avant tout, dans l'observance médicamenteuse. Le Docteur MEAUME Sylvie, dermatogériatre, a déclaré dans un article de la revue Francophone de Cicatrisation que « *L'observance est un problème majeur dépendant des pathologies mais reste particulièrement criante dans l'ulcère de jambe et les plaies du pied diabétique* ».

Cette déclaration amène à la conclusion que le pharmacien dispose de toutes les informations nécessaires pour lutter contre l'inobservance des patients quel qu'en soit le stade de la maladie (patient avec ou sans plaie/amputation).

Grâce aux nouvelles missions attribuées aux pharmaciens, l'approche pluridisciplinaire inclut mieux le pharmacien officinal. Les entretiens pharmaceutiques, les bilans partagés de médicaments et bien d'autres permettent de collaborer efficacement avec les autres professionnels de santé (médecins généralistes notamment). La prise en charge multiprofessionnelle apporte un réel bénéfice dans l'observance et donc la prise en charge du patient, ce qui s'inscrit bien dans une logique de prévention.

## **Bibliographie**

1. Vincent DL, Maja DO, Régis DP, Djamil DS, Ancuta DT. Pied diabétique: ce n'est pas le pied !. OMédit Centre [Internet]. 2012 [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/4197/4829/4830/4844.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4829/4830/4844.pdf)
2. Dupard A. Prévention et prise en charge des plaies de pieds des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de Béarn et Soule [Thèse de Doctorat d'Université, Médecine généraliste]. Bordeaux:U.F.R des Sciences Médicales; 2017
3. Vexiau P, Acker D. Diabète et cicatrisation. Cicatrisation [en ligne]. 2008 [consulté le 10/11/2017]. Disponible sur: <https://www.cicatrisation.info/plaies-chroniques/pied-diabetique.html>

4. Raccach D. Physiopathologie des neuropathies diabétiques : Exploration fonctionnelle des atteintes périphériques. *Diabetes Metab.* 1998;24:6.
5. Valensi P, Cosson E. Physiopathologie des complications du diabète. *Réal Cardiol.* 2006;213:5.
6. Boyer F. Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses [Thèse de Doctorat d'Université, Biochimie]. Université de la Réunion ; 29 avr 2016 ; 229
7. Gálvez MIL. Protein kinase C inhibitors in the treatment of diabetic retinopathy. Review. *Curr Pharm Biotechnol.* 1 mars 2011;12(3):386-91.
8. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care. *Adv Skin Wound Care.* juill 2012;25(7):304-14.
9. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol.* Janv 2003;162(1):303-12.
10. Darmon P. HbA1c : attention aux pièges. *Le quotidien du médecin* [en ligne]. Avril 2014, N°9318 [consulté 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/hba1c-attention-aux-pieges>
11. Hanaire H. Diabète de type 1: les leçons du DCCT et d'EDIC (20 ans après). *Médecine Clin Endocrinol Diabète.* janv 2015;74.
12. Barrès N. Étude DCCT/EDIC 30 ans après : le poids pourrait être au cœur de tous les risques ?. *Univadis* [en ligne]. Avril 2019 [consulté 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/etude-dcct-edic-30-ans-apres-le-poids-pourrait-etre-au-coeur-de-tous-les-risques-665646>
13. Krzentowski G, Zhang L, Albert A, Lefèbvre P-J. Un autre regard sur les implications

de l'étude DCCT. Ann Endocrinol [en ligne]. Octobre 2004, Vol.65,N°2, [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/76265>

14. Bon usage des dispositifs médicaux: Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. (cité 4 août 2019). Haute Autorité de Santé, [en ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1437977/fr/indications-et-prescription-d-une-autosurveillance-glycemique-chez-un-patient-diabetique-fiche-but](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1437977/fr/indications-et-prescription-d-une-autosurveillance-glycemique-chez-un-patient-diabetique-fiche-but)

15. Complications et suivi du diabète : l'InVS réalise un bilan à partir des données de 3 millions de patients traités (page consultée le 31/06/2017). VIDAL, [en ligne] . Disponible sur:  
[https://www.vidal.fr/actualites/18622/complications\\_et\\_suivi\\_du\\_diabete\\_l\\_invs\\_realise\\_un\\_bilan\\_a\\_partir\\_des\\_donnees\\_de\\_3\\_millions\\_de\\_patients\\_traites/](https://www.vidal.fr/actualites/18622/complications_et_suivi_du_diabete_l_invs_realise_un_bilan_a_partir_des_donnees_de_3_millions_de_patients_traites/)

16. Jourdain-Menninger D. Evaluation de la prise en charge du diabète. Paris: Inspection générale des affaires sociales; 2012 avr p. 104. Report No.: RM2012-033P.

17. Devys C, Bildstein V. Etude de l'observance médicamenteuse des patients diabétiques de type II e ARSIDF-IMS-2016.pdf

18. Observance des traitements médicamenteux en France (consultée le 10/10/17). Académie Nationale de Pharmacie, [en ligne] 2015 déc p. 54-65. Disponible sur:  
[https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_l\\_observance\\_medicamentouse\\_VF\\_CO RR\\_DGS\\_2016.02.09.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_l_observance_medicamentouse_VF_CO RR_DGS_2016.02.09.pdf)

19. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. World J Diabetes. 2016 apr;7(7):153-64.

20. Martini J, Senneville E. Pied diabétique. Médecine Clin Endocrinolige Diabète. 2018 jan;(92):96-102.

21. Diabète : prévenir les complications du pied (consulté le 12/11/17). Ameli [en ligne]. 2017 . Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pedicure-podologue/exercice-professionnel/prescription-prise-charge/situation-patient-diabete/situation-patient-diabete>

22. Garcia F. Diabète - Podologie - Orthoptie. Rev Francoph Orthopt. 2014 Feb

10;6(4):177-83.

23. JNDES 2018 (consulté le 04/09/18). Société Francophone du Diabète [en ligne]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/medical/evenements/journees-nationales-du-des/jndes-2018>
24. Bauduceau B, Bordier L. SUDOSCAN et EZSCAN : deux applications pour les diabétiques d'une même technique innovante. Médecine Mal Métaboliques. 7 mars 2014;7(6):548-52.
25. Bus SA. Foot structure and footwear prescription in diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. juin 2008;24 Suppl 1:S90-95.
26. Tazi O, Debure C. Preventing high-risk diabetic foot ulceration by a new method of custom-made shoes in high-risk patients. Prospective study. J Mal Vasc. déc 2008;33(4-5):191-5.
27. Fortun I. Résultats de l'étude ENTRED. Ann Endocrinol. 2008 Feb 16;67(1):82-3.
28. Recommandations 2011 du Groupe International de Travail sur le Pied Diabétique (IWGDF) (consulté le 08/12/18). Société Francophone du Diabète [en ligne]. 2011 . Disponible sur: [https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/Recos-R%C3%A9f%C3%A9rentiels/Recommandations\\_IWGDF\\_2011.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/Recos-R%C3%A9f%C3%A9rentiels/Recommandations_IWGDF_2011.pdf)
29. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. janv 2016;32 Suppl 1:45-74.
30. Martini J, Senneville, E. Le pied diabétique. Journ Natl D'Endocrinologie-Diabète Mal Métaboliques. Janvier 18;(92):96-8.
31. JNDES 2018 (consultée le 04/09/18). Société Francophone du Diabète [en ligne]. 2018. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/medical/evenements/journees-nationales-du-des/jndes-2018>
32. Ha Van G. Conduite à tenir face à une plaie du pied chez un diabétique. EM-Consulte

[en ligne]. 2008 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/184084/article/conduite-a-tenir-face-a-une-plaie-du-pied-chez-un->

33. Alfandari S. Antibiothérapie curative . Centre Hospitalier de Tourcoing [en ligne]. 2019, [consulté le 20/07/19]. Disponible sur: <https://www.gilar.org/UserFiles/File/guides/2019-atb-tourcoing.pdf>

34. Boutoille D. Traitements médicamenteux d'une infection à Clostridium difficile : place des anciennes et nouvelles molécules. CHU Nantes [en ligne]. 2017, [consulté le 20/07/19]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-lundi-10.04/infection-cdifficile-dboutoille-desc-avril-2017.pdf>

35. Bertaiola Monnerat L, Chuard C. Diagnostic microbiologique des infections à Clostridium difficile. Rev Médicale Suisse. 2015;11:1840-3.

36. Comte D, Petitpierre PA, Bart FS. Allergie aux  $\beta$ -lactamines. Rev Médicale Suisse. 2012;8:836-42.

37. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol R-J, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. Orthop Traumatol Surg Res OTSR. 2013 oct ;99(6):653-8.

38. Rouard C, Aslangul E, Rivière A, Deback C, Butel M-J, Doucet-Populaire F, et al. Mutation in the L3 Ribosomal Protein Could Be Associated with Risk of Selection of High-Level Linezolid-Resistant Staphylococcus epidermidis Strains. Microb Drug Resist Larchmt N. juin 2017;23(4):462-7.

39. Got I. Infection du pied diabétique. CHRU Nancy [en ligne]. 2011 [consulté le 11/10/18] Disponible sur :[http://www.criogo.fr/ckfinder/userfiles/files/DIU\\_National/DIU\\_National\\_2016-2017/Cours\\_session\\_5\\_Nancy/Infection\\_%20pied\\_diabétique\\_Isabelle\\_GOT\\_CHRUNancy.pdf](http://www.criogo.fr/ckfinder/userfiles/files/DIU_National/DIU_National_2016-2017/Cours_session_5_Nancy/Infection_%20pied_diabétique_Isabelle_GOT_CHRUNancy.pdf)

40. Leiblein M, Marzi I, Sander AL, Barker JH, Ebert F, Frank J. Necrotizing fasciitis: treatment concepts and clinical results. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc.* 2018 apr;44(2):279-90.
41. Al Wahbi A. Autoamputation of diabetic toe with dry gangrene: a myth or a fact? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2018;11:255-64.
42. Al Wahbi A. Operative versus non-operative treatment in diabetic dry toe gangrene. *Diabetes Metab Syndr.* avr 2019;13(2):959-63.
43. Bonhomme J. Quels pansements pour quelles plaies chroniques. OMÉDIT de Lorraine [en ligne]. 2016, [20/07/18]. Disponible sur : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-10/quel%20pansement%20pour%20quelle%20plaie.pdf>
44. Dumville J, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Alginate dressings for healing foot ulcers in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database* [en ligne]. Juin 2019 [consulté le 09/08/019]. Disponible sur: /CD009110/WOUNDS\_alginate-dressings-for-healing-foot-ulcers-in-people-with-diabetes-mellitus
45. Pansements alginates : Classification dispositifs médicaux, parapharmacie et thermalisme (consulté le 09/08/19). Vidal, [en ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/saumon/c:270/n:Pansements%2Balginates/>
46. Grosset-Janin A-S. Pansements à l'argent et pratique officinale. [Thèse de Doctorat d'Université, Pharmacie]. Faculté de pharmacie de Grenoble; 2007.
47. Storm-Versloot M, Vos C, Vermeulen H. Probable that silver-containing dressings and creams do not prevent wound infection or promote healing. *Wounds Group* [en ligne]. mars 2010 [consulté le 09 /08/019];.Disponible sur: /CD006478/WOUNDS\_probable-that-silver-containing-dressings-and-creams-do-not-prevent-wound-infection-or-promote-healing\_
48. Finley PJ, Norton R, Austin C, Mitchell A, Zank S, Durham P. Unprecedented Silver Resistance in Clinically Isolated Enterobacteriaceae: Major Implications for Burn and Wound Management. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Aug ;59(8):4734-41.

49. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect.* 2005 May;60(1):1-7.
50. Pal C, Asiani K, Arya S, Rensing C, Stekel DJ, Larsson DGJ, et al. Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance. *Adv Microb Physiol.* 2017;70:261-313.
51. Commission d'évaluation des produits et prestations: avis de la commission du 08 mars 2011 (page consultée le 10/08/19). Haute Autorité de Santé, [en ligne]. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-03/cellosorb\\_ag\\_adhesive\\_3395\\_urgotul\\_trio\\_ag\\_3394-08\\_mars\\_2011\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-03/cellosorb_ag_adhesive_3395_urgotul_trio_ag_3394-08_mars_2011_avis.pdf)
52. Qin Y. *Medical Textile Materials - 1st Edition* [en ligne]. 1<sup>re</sup> éd. 2015 [consulté le 12/08/ 2019]. 264
53. Bonhomme J. Quels pansements pour quelles plaies chroniques. OMÉDIT de Lorraine [en ligne]. 2016, [20/07/18]. Disponible sur : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-10/quel%20pansement%20pour%20quelle%20plaie.pdf>
54. Manoukian M. Évaluation du bon usage des pansements à l'officine: Cas pratiques. [Thèse de Doctorat d'Université, pharmacie]. Faculté de pharmacie de Aix-Marseille; 2018.
55. Les pansements : Indications et utilisations recommandées - Fiche BUTS [en ligne]. Haute Autorité de Santé. [consultée 11 août 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1438004/fr/les-pansements-indications-et-utilisations-recommandees-fiche-buts](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1438004/fr/les-pansements-indications-et-utilisations-recommandees-fiche-buts)
56. Haynes JS. A clinical evaluation of a charcoal dressing to reduce malodour in wounds. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 22 mars 2018;27(6):S36-42.
57. Yoshino S, Nakagami G, Ohira T, Kawasaki R, Shimura M, Iwatsuki K, et al. Hydrocellular foam dressing increases the leptin level in wound fluid. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* sept 2015;23(5):703-10.
58. Vowden K, Vowden P. *Wound dressings: principles and practice* [en ligne]. Bradford Scholars. 2014 [consultée 11/08/019]. Disponible sur: <https://bradscholars.brad.ac.uk/handle/10454/9939>

59. Fleck CA. Dressing Selection and Wound Healing. Semantic Scholar [en ligne]. 2012 [consulté le 12/07/2019]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/DRESSING-SELECTION-AND-WOUND-HEALING-Poet/a1e36f70b93e36d7c725b8e1e4d5eba78924d4cf>
60. Wiegand C, Abel M, Hipler U-C, Elsner P. Effect of non-adhering dressings on promotion of fibroblast proliferation and wound healing in vitro. *Sci Rep*. 13 mars 2019;9(1):4320.
61. Lalau JD, Bresson R, Charpentier P, Coliche V, Erlher S, Van GH, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. *Diabetes Metab*. 2008 Feb 17;28(3):223-9.
62. Outil d'aide et guide pour la prescription et la mise en place de pansements. OMÉDIT Grand Est [en ligne]. 2017 [consulté le 09/082019]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/pansements>
63. Lee M, Han SH, Choi WJ, Chung KH, Lee JW. Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc*. 2016;24(3):581-8.
64. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. nov 2017;1864(11 Pt B):2220-7.
65. Lázaro-Martínez JL, Edmonds M, Rayman G, Apelqvist J, Van Acker K, Hartemann A, et al. Optimal wound closure of diabetic foot ulcers with early initiation of TLC-NOSF treatment: post-hoc analysis of Explorer. *J Wound Care*. 2 juin 2019;28(6):358-67.
66. Richard JL, Martini J, Bonello Farail MM, Bemba JM, Lepeut M, Truchetet F, et al. Management of diabetic foot ulcers with a TLC-NOSF wound dressing. *J Wound Care*. mars 2012;21(3):142-7.
67. Komarcević A. The modern approach to wound treatment. *Med Pregl*. 2000 Aug;53(7-8):363-8.

68. Roser MC, Canavan PK, Najafi B, Cooper Watchman M, Vaishnav K, Armstrong DG. Novel In-Shoe Exoskeleton for Offloading of Forefoot Pressure for Individuals With Diabetic Foot Pathology. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(5):874-82.
69. Lázaro-Martínez JL, Edmonds M, Rayman G, Apelqvist J, Van Acker K, Hartemann A, et al. Optimal wound closure of diabetic foot ulcers with early initiation of TLC-NOSF treatment: post-hoc analysis of Explorer. *J Wound Care*. 2019 Jun 2;28(6):358-67.
70. Wukich DK, Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJM, Burns PR, Frykberg RG, et al. Inpatient Management of Diabetic Foot Disorders: A Clinical Guide. *Diabetes Care*. 2013 Sept;36(9):2862-71.
71. Van GH, Heurtier A, Greau F, Menou P, Grimaldi A. COMMENT METTRE EN DÉCHARGE UNE PLAIE CHRONIQUE DU PIED DIABÉTIQUE ? *Diabetes Metab*. 2008 Feb 17;25(3):264.
72. Philouze G, Scotté M. Cicatrisation dirigée par pression négative avec le système VAC : principes, techniques et indications. *Prog En Urol - FMC*. 2013 Dec 1;23(4):F106-10.
73. Traitement des plaies par pression négative (TPN) : des utilisations spécifiques et limitées - Fiche BUTS. Haute Autorité de Santé (page consultée le 14/08/19). 2010 [en ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1438055/fr/traitement-des-plaies-par-pression-negative-tpn-des-utilisations-specifiques-et-limitees-fiche-buts](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1438055/fr/traitement-des-plaies-par-pression-negative-tpn-des-utilisations-specifiques-et-limitees-fiche-buts)
74. Seidel D, Mathes T, Lefering R, Storck M, Lawall H, Neugebauer EAM. Negative pressure wound therapy versus standard wound care in chronic diabetic foot wounds: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [en ligne]. 2014 Aug 27,15, [consulté le 14/08/2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156638/>
75. Borys S, Hohendorff J, Koblik T, Witek P, Ludwig-Slomczynska A, Frankfurter C, et al. Negative-pressure wound therapy for management of chronic neuropathic noninfected diabetic foot ulcerations – short-term efficacy and long-term outcomes. *Endocrine*. 2018;62(3):611-6.
76. Forsythe RO, Brownrigg J, Hinchliffe RJ. Peripheral arterial disease and

revascularization of the diabetic foot. *Diabetes Obes Metab.* mai 2015;17(5):435-44.

77. Lee MS, Rha S-W, Han SK, Choi BG, Choi SY, Ali J, et al. Comparison of diabetic and non-diabetic patients undergoing endovascular revascularization for peripheral arterial disease. *J Invasive Cardiol.* Mars 2015;27(3):167-71.

78. Hong CC, Tan JH, Lim SH, Nather A. Multiple limb salvage attempts for diabetic foot infections: is it worth it? *Bone Jt J.* nov 2017;99-B(11):1502-7.

79. Zingg M, Ray A, Suva D, Uçkay I, Nicodème J. Amputations du membre inférieur : indications, bilan et complications. *Rev Médicale Suisse.* 2014;10:2409-13.

80. Ammendola M, Sacco R, Butrico L, Sammarco G, de Franciscis S, Serra R. The care of transmetatarsal amputation in diabetic foot gangrene. *Int Wound J.* févr 2017;14(1):9-15.

81. Shatnawi NJ, Al-Zoubi NA, Hawamdeh HM, Khader YS, Garaibeh K, Heis HA. Predictors of major lower limb amputation in type 2 diabetic patients referred for hospital care with diabetic foot syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2018 Jun 22;11:313-9.

82. Finestone AS, Tamir E, Ron G, Wisner I, Agar G. Surgical offloading procedures for diabetic foot ulcers compared to best non-surgical treatment: a study protocol for a randomized controlled trial. *J Foot Ankle Res* [en ligne]. 2018 Feb 20,11 [consulté le 15/08/2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819289/>

83. Martin C, Auboyer C, Dupont H, Fletcher D, Gauzit R, Kitzis M, et al. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* [en ligne]. 2018 [consulté 21/08/2019]. Disponible sur: <https://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-maj2018/>

84. Dunkel N, Belaieff W, Assal M, Corni V, Karaca Ş, Lacraz A, et al. Wound dehiscence and stump infection after lower limb amputation: risk factors and association with antibiotic use. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc.* sept 2012;17(5):588-94.

85. Rouillet S, Nouette-Gaulain K, Brochet B, Sztark F. [Phantom limb pain: from physiopathology to prevention]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mai 2009;28(5):460-72.
86. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* juill 2002;1(3):182-9.
87. Kuffler DP. Origins of Phantom Limb Pain. *Mol Neurobiol.* 2018;55(1):60-9.
88. Alviar MJM, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 oct 2016;10:CD006380.
89. Urits I, Seifert D, Seats A, Giacomazzi S, Kipp M, Orhurhu V, et al. Treatment Strategies and Effective Management of Phantom Limb-Associated Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 29 juill 2019;23(9):64.
90. Spiegel DR, Lappinen E, Gottlieb M. A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry.* avr 2010;32(2):228.e5-7.
91. Patterson JF. Carbamazepine in the treatment of phantom limb pain. *South Med J.* sept 1988;81(9):1100-2.
92. Johnson MI, Mulvey MR, Bagnall A-M. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 août 2015;8:CD007264.
93. Crépon F, Doubrère J-F, Vanderthommen M, Castel-Kremer E, Cadet G. Électrothérapie. Électrostimulatio. EM-Consulte [en ligne]. 2017 [consulté le 31/07/2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/66288/electrotherapie-electrostimulation>
94. Evaluation des appareils de neurostimulation électrique transcutanée. *Haute Aut Santé Serv Éval Dispos.* sept 2009;38.
95. Mulvey MR, Radford HE, Fawcner HJ, Hirst L, Neumann V, Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation for phantom pain and stump pain in adult

amputees. Pain Pract Off J World Inst Pain. avr 2013;13(4):289-96.

96. Éducation thérapeutique du patient (ETP) : évaluation de l'efficacité et de l'efficience dans les maladies chroniques [en ligne]. Haute Autorité de Santé. [consulté le 31/07/19]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2884714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp-evaluation-de-l-efficacite-et-de-l-efficience-dans-les-maladies-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2884714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp-evaluation-de-l-efficacite-et-de-l-efficience-dans-les-maladies-chroniques)

97. Kanade R, van Deursen R, Burton J, Davies V, Harding K, Price P. Re-amputation occurrence in the diabetic population in South Wales, UK. Int Wound J. déc 2007;4(4):344-52.

98. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation: a 10-year observation. Diabetes Care. Mars 2006;29(3):566-70.

99. Chamorro AM, Vidal Thomas MC, Mieras AS, Leiva A, Martínez MP, Hernández Yeste MMS, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of hydrocellular and hydrocolloid dressings for treatment of category II pressure ulcers in patients at primary and long-term care institutions. Int J Nurs Stud. 2019 Jun;94:179-85.

100. Meaume S. Vingt ans de progrès dans le soin des plaies. Soins [en ligne]. 2015, 61(802), [consulté le 11/08/19]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/revue/SOIN/61/802/table-des-matieres/>

101. Lalau JD, Bresson R, Charpentier P, Coliche V, Erlher S, Van GH, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. Diabetes Metab. 2008 Feb 17;28(3):223-9.

102. Thuleau A, Kriegel I, Fromantin I. Les pansements des plaies malodorantes. Soins. 7 janv 2016;61(802):42-4.

103. Avis sur les dispositifs médicaux et autres produits de santé: Ialuset . Haute Autorité de Santé [en ligne]. 2008 [consulté le 12/08/2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_662065/fr/ialuset](https://www.has-sante.fr/jcms/c_662065/fr/ialuset)

104. Pillon F. Les différents types de pansements. Actual Pharm. 12 mars

2016;55(554):27-9.

105. Leroy A. Que peut-on attendre du pharmacien d'officine dans la prévention des complications du diabète ? [Thèse de Doctorat d'Université, Pharmacie]. Université de médecine-pharmacie de Rouen ; 23 oct 2012 ; 79



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : LECLERQ, Olivier ..... INE : 0902051299T .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 | 10 | 2019 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Pauling .....

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : 

**Avis du directeur de thèse**

Nom : DÉCAUDIN .....

Prénom : BERTRAND .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 9 septembre 2019

Signature: 

**Avis du président du jury**

Nom : GRESSIER .....

Prénom : BERNARD .....

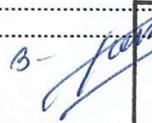
Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 9/08/2019

Signature:

 **Professeur S. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier**

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

  
Le Doyen  
10/9/19  
**B. DÉCAUDIN**

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/2018

**Nom : Leclercq**  
**Prénom : Olivier**

**Titre de la thèse :**  
**Prévention et prise en charge des troubles trophiques du membre inférieur du diabétique**

**Mots-clés : Diabète ; Officine ; Complications ; Plaie du membre inférieur ; Observance; Conseils ; Approche multidisciplinaire ; Pansements; Bon usage**

---

**Résumé :**

**Le diabète est une maladie chronique dont une des complications possibles sont les plaies chroniques. Ces dernières risquent d'aboutir à une amputation partielle ou complète du membre inférieur en raison des troubles artéritiques et neuropathiques associés aux risques infectieux.**

**Le suivi et l'observance sont les points fondamentaux à obtenir pour limiter ces risques trophiques et d'amputation(s).**

**Le pharmacien d'officine accompagne donc le patient dès les premiers stades, notamment dans la compréhension de la pathologie, les gestes à acquérir, les situations à risque à connaître. Son rôle se poursuit dans la vérification du bon usage des dispositifs médicaux comme les pansements ou autres dispositifs de décharge. Enfin, à n'importe quels stades des troubles trophiques, l'équilibre de la maladie demeure le meilleur moyen de limiter les risques d'aggravation et de récurrence; car l'inobservance rencontrée chez ces patients continuent à être un problème central pour lequel l'officinal doit intervenir. Il représente un des professionnels de santé qui disposent de toutes les informations requises pour la détecter.**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Pr GRESSIER Bernard** (Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille et praticien hospitalier, CH d'Armentières)

**Assesseur(s) :**

**Pr BALDUYCK Malika** (Maître de conférence, Faculté de Lille et praticien hospitalier au CHRU de Lille)

**Membre(s) extérieur(s) :**

**Dr SAUVAGE Fabien** (Pharmacien d'officine adjoint, Aulnoy Lez Valenciennes)