

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

**Soutenue publiquement le 29 octobre 2020  
Par Mme Jeanne MASSON**

---

**Comparaison France - Europe - Amérique du Nord dans la  
prise en charge du patient diabétique de type 2**

---

**Membres du jury :**

**Président : M. Karim BELARBI, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences  
en Pharmacologie, Université de Lille.**

**Directeur, conseiller de thèse : Pr Bernard GRESSIER, Professeur de  
pharmacologie, Université de Lille.**

**Assesseur(s) : Dr. Christine HORNER, Senior Medical Manager – Medical  
Affairs Diabetes Switzerland, Docteur en médecine.**





## Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

I.

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ***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

**Au Professeur Bernard Gressier**, pour vos conseils et votre disponibilité. Vous m'avez éclairé dans mes moments de doute et avez contribué à l'accomplissement de cette thèse.

**À Monsieur Karim Belarbi**, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

**Au Docteur Christine Horner**, pour ton aide, ton soutien, ton écoute. Je n'aurais pu espérer meilleure membre dans ce jury.

**À Madame Christine Bourgois**, pour votre efficacité et votre disponibilité.

**À Clément**, pour bien plus de chose que ce que je suis capable d'écrire. Je t'aime.

**À Nix et Ombre**, parce miauler et être beaux c'est presque du cheerleading.

**À mes Parents**, pour m'avoir toujours encouragé et soutenu. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui.

**À Charline et Olivier**, pour votre aide dans la relecture de cette thèse et pour votre expertise en mycologie. Et au-delà de ça parce que vous êtes les meilleurs des beau—parents.

**À Nounou**, pour m'avoir aidé à grandir. Sans toi je ne saurais toujours pas orthographier « beaucoup » ni « malgré ».

**À Lucie, Sophie et Léa**, parce que les 4 fantastiques c'est ben mais nous c'est mieux.

**À tous mes amis**, pour avoir avoir toujours plus ou moins supporté mon formidable humour et mon amour de l'humanité. Sans vous rien n'aurait été pareil.

**À Toute l'équipe de la pharmacie de la Déesse**, pour m'avoir énormément appris durant l'année que j'ai passé avec vous. Vous êtes géniaux. Un merci tout spécial à Quentin pour le temps que tu as accordé à cette thèse.

*À tous ceux que j'ai rencontré et qui ont participé à faire de moi la personne que je suis.*

## Sommaire

<b>Comparaison France - Europe - Amérique du Nord dans la prise en charge du patient diabétique de type 2.....</b>	<b>1</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>16</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>22</b>
<b>Partie 1 : Le diabète.....</b>	<b>23</b>
<b>I. Physiopathologie du diabète de type II.....</b>	<b>23</b>
<b>A. La régulation glycémiques.....</b>	<b>23</b>
1. Présentation des îlots pancréatiques.....	23
2. Transport des oses dans la cellule.....	24
3. Synthèse et sécrétion de l'insuline.....	27
<b>B. Qu'est-ce qu'un diabétique de type 2 ?.....</b>	<b>30</b>
<b>C. Les facteurs de risque.....</b>	<b>31</b>
<b>D. Complications.....</b>	<b>33</b>
1. Les complications microvasculaires.....	33
1.1 Les rétinopathies.....	33
1.2 Les néphropathies.....	34
1.3 Les neuropathies.....	35
2. Les complications macrovasculaires.....	36
3. Illustration par l'étude UKPDS.....	38
4. Autres complications.....	38
<b>II. Prise en charge du diabétique de type II.....</b>	<b>40</b>
<b>A. Traitements par voie orale.....</b>	<b>40</b>
1. La metformine.....	40
2. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases : Acarbose et Miglitol.....	44
2.1 Acarbose.....	44
2.2 Miglitol.....	46
3. Les sulfamides hypoglycémiants.....	47
4. Le répaglinide.....	51
5. Les Gliflozines.....	54
6. La pioglitazone.....	56
<b>B. Les incrétonomimétiques.....</b>	<b>58</b>
1. Inhibiteurs de la DPP-4.....	58
2. Les analogues du GLP-1.....	61
<b>C) Les insulines.....</b>	<b>66</b>
1. Méthode d'utilisation d'un stylo injecteur.....	66
2. Insulines d'action rapide.....	68
2.1 Insuline asparte.....	68
2.2 Insuline humaine biogénétique.....	69
2.3 Insuline lispro.....	70
2.4 Insuline glulisine.....	70
3. Insuline d'action intermédiaire.....	70
3.1 Insuline humaine biogénétique.....	70
4. Insuline d'action lente.....	71
4.1 Insuline dégludec.....	72
4.2 Insuline détémir.....	73
4.3 Insulines glargine.....	73

5. Insuline d'action mixte.....	74
6. Indications et contre-indications communes à toutes les insulines.....	75
6.1 Règles de conservation.....	75
6.2 Effets indésirables.....	75
7. Nouveautés concernant les insulines.....	76
<b>Partie 2 : Le diabète dans le monde.....</b>	<b>78</b>
<b>I. La France.....</b>	<b>78</b>
<b>A. Epidémiologie.....</b>	<b>78</b>
1. État des lieux : Les Hauts de France et le diabète.....	78
2. ENTRED.....	79
3. Scores déterminant les fragilités des patients diabétiques et pré-diabétiques. .	81
3.1 Score EPICES : évaluation de la précarité du patient.....	81
3.2 Test FINDRISK et autres tests : évaluation du risque de développer un diabète.....	82
<b>B. Dernières Guidelines Française.....</b>	<b>84</b>
1. Conditions de la mise en place des Recommandations pour la bonne pratique clinique.....	84
2. Contenu des Guidelines.....	85
2.1 L'étude LEADER.....	86
2.2 Cas général.....	87
2.3 Cas des patient intolérant à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiantes.....	88
<b>C. Suivi du patient diabétique en France.....</b>	<b>90</b>
1. Suivi biologique.....	90
1.1 Suivi de l'hémoglobine glyquée HbA <sub>1c</sub> .....	90
1.2 Suivi de la glycémie capillaire ou interstitielle.....	92
1.3 Suivi biologique des comorbidités.....	95
2. Suivi clinique.....	95
2.1 Les habitudes de vie.....	95
2.2 Le poids.....	96
2.3 Activité physique.....	96
2.4 Conditions de vie.....	97
2.5 Le suivis par les spécialistes.....	97
2.6 Résumé des suivis.....	98
<b>D. Association de professionnels et de patients.....</b>	<b>99</b>
1. L'éducation thérapeutique patient.....	99
1.1 Présentation générale de l'ETP.....	99
1.2 Exemple d'un programme d'ETP de premier recours.....	101
2. Association de patients.....	102
2.1 Fédération Française des Diabétiques.....	102
<b>II. L'Europe.....</b>	<b>104</b>
<b>A. Statistiques.....</b>	<b>104</b>
<b>B. Guidelines des différents pays Européens, quelques exemples de nos voisins. 106</b>	<b>106</b>
1. En Angleterre et en Irlande : NHS.....	106
2. L'Allemagne.....	108
<b>III. Le diabète sur le continent Nord Américain.....</b>	<b>112</b>
<b>A. Les États-Unis.....</b>	<b>112</b>
1. Epidémiologie :.....	112
2. Prise en charge et Guidelines américaines.....	113
2.1 Les Guidelines : des lignes de conduites plus que des règles.....	113

2.2 Le pré-diabète.....	114
2.3 Importance des habitudes de vie et survenue du diabète.....	115
3. <i>Les outils pour les patients</i> .....	117
3.1 L'American Diabetes Association.....	117
3.2 Le dépistage des patients à risque.....	118
<b>B. Le Canada</b> .....	<b>119</b>
1. <i>Epidémiologie</i> .....	119
2. <i>Les Guidelines</i> .....	121
2.1 Suivi du diabète.....	122
3. <i>Cas particulier du Québec</i> .....	123
3.1 Le système de prise en charge des soins.....	123
3.2 Les responsabilités du pharmacien.....	124
4. <i>Les outils pour les patients</i> .....	125
4.1 Les ressources en ligne.....	125
4.2 CANRISK.....	125
<b>Conclusion</b> :.....	<b>127</b>
<b>Bibliographie</b> :.....	<b>130</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>137</b>

## Liste des abréviations

### ***A***

**Acyl-CoA** Acyl-Coenzyme A

**Acétyl-CoA** Acétyl-Coenzyme A

**ADA** American Diabetes Association

**ADP** Adénosine Diphosphate

**AINS** Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**ALD** Affection Longue Durée

**AMP** Adénosine Monophosphate

**AMPc** Adénosine Monophosphate cyclique

**ARA II** Antagoniste de Récepteurs de l'Angiotensine II

**ATP** Adénosine Triphosphate

### ***C***

**CNAMTS** Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CSAPA** Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

### ***D***

**DAG** Diacylglycérol

**DCCT** Diabetes Control and Complication Trial

**DFG** Débit de Filtration Glomérulaire

### ***E***

**EASD** European Association for the Study of Diabetes

**EDTA** Acide Ethylènediaminetétraacétique

**EPAC2** Exchange Protein Directly Activated by cAMP2

**ETP** Entretien Thérapeutique Patient

### ***F***

**FDA** Food and Drug Administration

## ***G***

**GLUT** Glucose Transporter

**GPR** G Protein-coupled Receptor

## ***H***

**HAS** Haute Autorité de Santé

**Hb** Hémoglobine

**HPLC** High Performance Liquid Chromatography

**HPST** Hôpital Patient Santé Territoire

## ***I***

**IDF** International Diabetes Federation

**IEC** Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**IFCC** International Federation of Clinical Chemistry

**IMAO** Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

**IMC** Indice de Masse Corporelle

**INPES** Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

**IP3** Inositol triphosphate

## ***N***

**NICE** National Institute for Clinical Excellence

**NGSP** National Glycohemoglobin Standardization Program

## ***O***

**OCT** Organic Transporter

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé

## ***P***

**PACAP** Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

**PIP2** Phosphatidylinositol 4,5-Biosphate

**PKA** Protein Kinase A

**PKC** Protein Kinase C

**PPAR- $\gamma$**  peroxisome proliferator-activated receptors

**PTH** Parathormone

## ***R***

**RAMQ** Régie du l'Assurance Maladie du Québec

**RBP** Recommandation pour la Bonne Pratique cliniquement

**RCF** Recommandations par Consensus Formalisé

**RPC** Recommandation pour la Pratique Clinique

**RSI** Régime Social des Indépendants

## ***S***

**SGLT** Sodium Glucose Transpoter

**SUR** Sulfonilurea Receptor

## ***T***

**TIR** Time In Range

## ***V***

**VDCC** Voltage-Gated Calcium Chanel

**VIP** Vasoactiv Intestinal Peptide

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> <i>Immunomarquage de cellules d'îlot de Langerhans chez l'Humain, le singe, la souris et le porc.....</i>	22
<b>Figure 2 :</b> <i>Diagramme comparatif de la répartition des cellules <math>\beta</math> en fonction de l'espèce. .</i>	23
<b>Figure 3 :</b> <i>Différents types de transporteurs GLUT et leur localisation.....</i>	24
<b>Figure 4 :</b> <i>Formation du Pyruvate à partir du Glucose.....</i>	25
<b>Figure 5 :</b> <i>Formation de l'insuline à partir de la preproinsuline.....</i>	26
<b>Figure 6 :</b> <i>Libération de l'insuline dans le temps suite à des perfusion répétées de glucose</i>	27
<b>Figure 7 :</b> <i>Stade de l'insuffisance rénale en fonction du DFG.....</i>	33
<b>Figure 8 :</b> <i>Illustration des zones les plus couramment atteintes par les neuropathies diabétiques.....</i>	34
<b>Figure 9 :</b> <i>Graphique comparatif des comorbidités et des décès entre un groupe de patients avec un contrôle strict de la glycémie et un groupe de patient avec un contrôle standard de la glycémie.....</i>	36
<b>Figure 10 :</b> <i>Illustration des différentes pièces d'un stylo pour injection d'insuline.....</i>	65
<b>Figure 11 :</b> <i>unités de dose à ajouter ou a soustraire en fonction de la glycémie pour une insuline lente .....</i>	71
<b>Figure 12 :</b> <i>taux d'incidence des complication liées au diabète en 2016 dans les Hauts de France.....</i>	76
<b>Figure 13 :</b> <i>Caractéristiques les plus communes du diabétiques de type 2.....</i>	78
<b>Figure 14 :</b> <i>Tableau d'évaluation du score de précarité EPICES.....</i>	80
<b>Figure 15 :</b> <i>Tableau d'évaluation des risques de développer un diabète dans les 10 ans.....</i>	81
<b>Figure 16 :</b> <i>Tableau de gradation des recommandations par niveau de preuve scientifique. 83</i>	83
<b>Figure 17 :</b> <i>Arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique du diabétique de type 2.....</i>	85
<b>Figure 18 :</b> <i>Arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique des patients présentant des besoins spécifiques.....</i>	86
<b>Figure 20 :</b> <i>Tableau reprenant les objectifs glycémiques en fonction des besoins des patients .....</i>	90
<b>Figure 21 :</b> <i>Illustration de la mesure glycémique interstitielle et capillaire.....</i>	91
<b>Figure 22 :</b> <i>Fréquence de suivi du diabétique de type 2.....</i>	96
<b>Figure 23 :</b> <i>Arbre décisionnel facilitant l'inclusion d'un patient dans une ETP.....</i>	98
<b>Figure 24 :</b> <i>Prévisions statistiques du diabète pour les 25 années à venir.....</i>	102

<b><u>Figure 25</u></b> : Objectifs en terme de normes biologiques et cliniques chez le diabétique de type 2.....	107
<b><u>Figure 26</u></b> : Arbre décisionnel pour la prise en charge du diabète de type 2 en Allemagne. .	109
<b><u>Figure 27</u></b> : Diagramme comparant le pourcentage d'apparition d'un diabète au fil des années dans trois groupes : placebo, metformine et habitudes de vie.....	115
<b><u>Figure 28</u></b> : Diagrammes comparant le pourcentage de diabétiques ayant un taux de glucose plasmatique normal après la prise de glucose dans trois groupes : placebo, metformine et habitudes de vie.....	116
<b><u>Figure 29</u></b> : Taux d'incidence standardisé du diabète pour 100 000 habitants au Canada. .	118
<b><u>Figure 30</u></b> : Prévision statistique sur 10 ans de la prévalence du diabète et des coûts engendrés au Canada.....	119
<b><u>Figure 31</u></b> : Cibles de contrôle glycémiques en fonction du patient.....	120
<b><u>Figure 32</u></b> : Suivi du diabète en suivant le schéma ACTIONSS.....	122

## Liste des Conseils d'utilisation

<b><u>Conseil d'utilisation 1</u></b> : <i>Metformine</i> .....	46
<b><u>Conseil d'utilisation 2</u></b> : <i>Acarbose</i> .....	48
<b><u>Conseil d'utilisation 3</u></b> : <i>Miglitol</i> .....	50
<b><u>Conseil d'utilisation 4</u></b> : <i>Sulfamide hypoglycémiants</i> .....	60
<b><u>Conseil d'utilisation 5</u></b> : <i>Répaglinide</i> .....	62
<b><u>Conseil d'utilisation 6</u></b> : <i>Gliflozines</i> .....	65
<b><u>Conseils d'utilisation 7</u></b> : <i>Inhibiteurs de DPP-4</i> .....	70
<b><u>Conseils d'utilisation 8</u></b> : <i>Analogues du GLP-1</i> .....	74

## Introduction

Actuellement, les maladies chroniques prennent de plus en plus de place dans notre société. Elles sont même devenues la norme à partir d'un certain âge. Avec la démocratisation à travers le monde des aliments transformés et la surconsommation alimentaire générale, le diabète de type 2 est devenu de plus en plus courant. Sous-diagnostiqué, souvent banalisé par les malades, le diabète entraîne des comorbidités ainsi qu'une surmortalité non négligeable. On peut facilement prédire que la situation ne va pas s'arranger au fil des années, toutes les prédictions tendent vers une augmentation du nombre de cas de diabètes dans les années à venir.

Le diabétique est un patient complexe. Beaucoup de critères sont à prendre en compte. Des habitudes de vies, à l'alimentation en passant par les traitement pharmacologique sans oublier les risques et les complications, l'éducation des patients diabétiques n'est pas chose facile à prendre en charge pour l'équipe soignante. Le dialogue entre professionnels mais aussi entre les professionnels de santé et les patients est primordial pour optimiser autant les conditions que la durée de vie des personnes diabétiques.

Beaucoup de chercheurs se sont intéressés à cette pathologie et s'y intéressent encore aujourd'hui. Aussi le développement de nouvelles molécules et de nouvelles formulation pour les molécules existantes est un challenge d'avenir qui permettrait de faciliter la vie de nombreux malades et de ceux, encore plus nombreux, à venir. Cependant, si la science avance vite, tous les pays n'ont pas le loisir d'avancer aussi vite que cette dernière en terme de recommandation.

La prise en charge du diabète n'est pas uniformisé dans tous les pays du monde. Outre les pays n'ayant pas les moyens financier d'assurer une couverture médical sur leur territoire, chaque pays à ses particularités en ce qui concerne la prise en charge de cette pathologie. La France à la chance d'avoir un système de santé permettant une prise en charge médicale même pour les patients les plus démunis. Ce n'est pas le cas pour beaucoup d'autres pays. Cependant, cela n'exclus pas la possibilité d'améliorer le système en place en observant et en s'inspirant de nos voisins proche où éloignés.

Les pages qui suivent donneront une vision globale du diabète de type 2 et des traitements disponibles dans un premier temps. Dans un second temps, une approche par pays sera proposée afin de permettre de développer des sources d'inspiration pour une meilleurs prise en charge du diabète en France.

# Partie 1 : Le diabète

## I. Physiopathologie du diabète de type II

### A. La régulation glycémiques

#### 1. Présentation des îlots pancréatiques

Le pancréas est l'organe clé de la régulation glycémique. Il contient des amas de cellules appelés îlots de Langerhans qui vont servir à produire, entre autre, l'insuline. Ces îlots ne représentent que 2 % du volume total pancréatique. Un îlot est constitué de cellules  $\alpha$  responsables de la sécrétion de glucagon, de cellules  $\beta$  responsables de la sécrétion d'insuline, de cellules  $\delta$  responsables de la sécrétion de somatostatine et de cellules PP ou F responsables de la sécrétion des polypeptides pancréatiques. L'insuline est l'hormone qui va permettre la diminution de la glycémie, le glucagon va entraîner l'augmentation de cette dernière (1)

Contrairement au modèle murin, les îlots de Langerhans humains ont une structure tridimensionnel « non-compartmentée ». Chez les souris, les cellules  $\beta$  sont réunies au centre des îlots et les cellules  $\alpha$  se répartissent sur la périphéries. Chez l'être humain, les cellules  $\alpha$  et  $\beta$  sont répartie de manière beaucoup plus erratique de sorte à pouvoir former des groupes de cellules différentes au sein de l'îlot. Cette architecture propre à l'être humain joue un rôle dans la sécrétion d'insuline, les cellules des îlots vont communiquer entre elles afin de moduler la réponse sécrétoire (2).

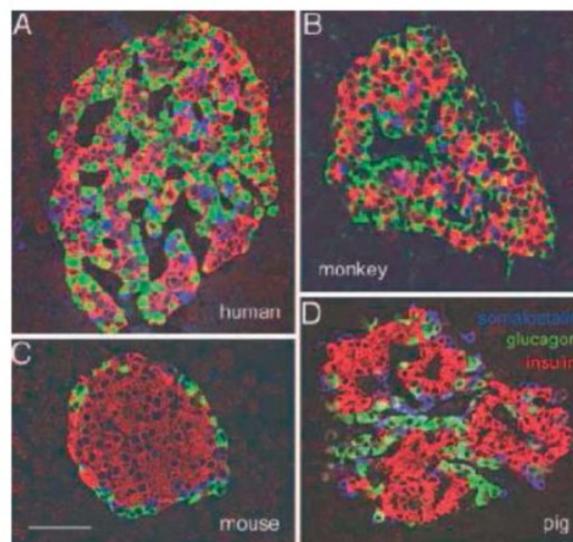


Figure 1 : Immunomarquage de cellules d'îlot de Langerhans chez l'Humain, le singe, la souris et le porc (3)

Si la quantité de cellules  $\beta$  chez la souris est très peu variable quelle que soit la taille de l'îlot étudié, il n'en va pas de même chez l'humain. Chez la souris, les cellules  $\beta$  représentent toujours environ 90 % des cellules d'un îlot, chez l'être humain, la proportion des cellules  $\beta$  est inversement proportionnel à la taille de l'îlot.

Cellular compositions in mouse, pig, and human islets.

Fractions of  $\beta$  cells, depending on islets size, are calculated in mouse (empty bar), pig (hatched), and human (black solid) islets. Islet size is represented by the total number of cells in islets, and categorized as small (<1000 cells), medium (1000-2000), and large (>2000) islets. Mean  $\pm$  SEM (n = 30). \*P<0.005.

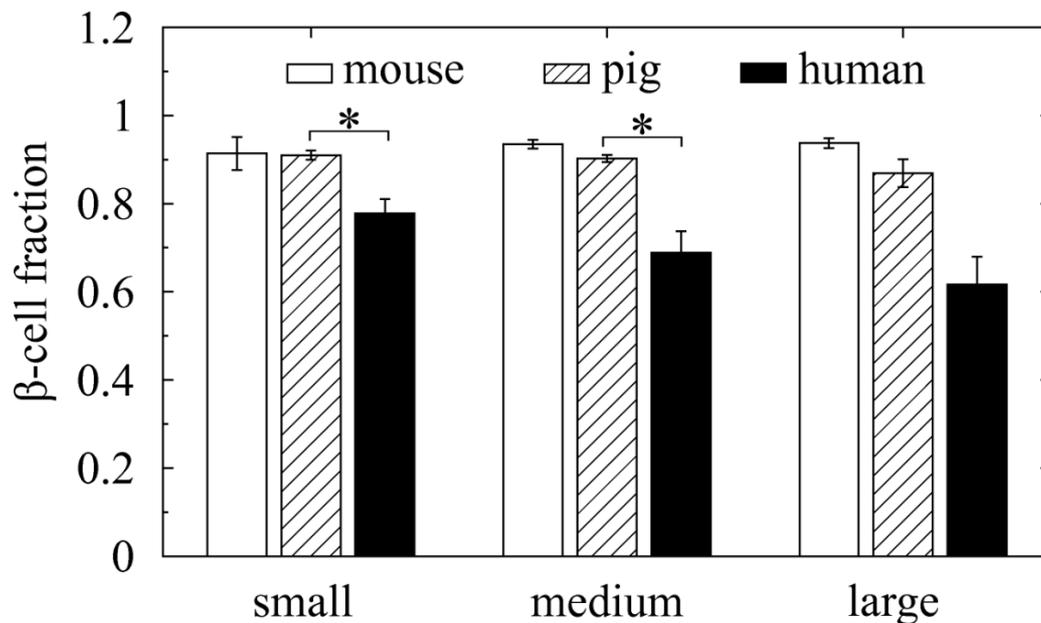


Figure 2 : Diagramme comparatif de la répartition des cellules  $\beta$  en fonction de l'espèce (4)

## 2. Transport des oses dans la cellule

Même si le glucose est l'ose principal en ce qui concerne l'augmentation de la glycémie, il n'en est pas le seul responsable (5). En effet, le lactose, le maltose et le saccharose vont être réduits en glucose dans l'organisme. Le mannose, le galactose et le fructose vont quant à eux, intervenir dans de la chaîne métabolique de transformation du glucose en pyruvate. Le glycogène d'amidon va également pouvoir entrer dans cette même chaîne et donner lui aussi du pyruvate.

Le transport des oses au niveau cellulaire se fait grâce à des transporteurs membranaires appartenant à deux familles distinctes : les SGLT et les GLUT (6). Les SGLT sont des co-transporteurs  $\text{Na}^+$ /glucose, ils vont participer au transport actif du glucose au niveau des reins et de l'intestin, permettant ainsi de maintenir l'homéostasie du glucose. Il en existe deux sortes différentes, les SGLT-1 vont assurer le transport d'une molécule de glucose contre deux ions sodium se situent principalement au niveau intestinal, alors que les SGLT-2 vont permettre le transport d'une molécule de glucose contre un ion sodium et se situent principalement au niveau rénal. Les GLUT sont quand à eux répartis en sept familles

distinctes. Les principaux transporteurs de type GLUT sont les GLUT-2 et les GLUT-4. Les GLUT-2 sont exprimés au niveau du foie, des cellules  $\beta$  pancréatiques, des reins et des intestins. Ils vont permettre un transport bi-directionnel du glucose mais également du fructose et du galactose. Les GLUT-4 ne vont être exprimés en quantité importante au niveau membranaire que lorsque la concentration en insuline augmente et donc quand la glycémie est élevée. Ils permettent une absorption intracellulaire post-prandiale du glucose.

Les transporteurs GLUT		
Type de GLUT	Ose prise en charge	Localisation du transporteur
<b>GLUT-1</b>	•Glucose	•Exprimé dans presque tous les tissus •Les érythrocytes
<b>GLUT-2</b>	•Glucose •Galactose •Fructose	•Le foie •Les cellules pancréatiques $\beta$ •Les reins •Les intestins
<b>GLUT-3</b>	•Glucose	•Les neurones
<b>GLUT-4</b>	•Glucose	•Les tissus insulino-dépendants •Les tissus adipeux et les muscles squelettiques
<b>GLUT-5</b>	•Fructose	•Les entérocytes et les intestins
<b>GLUT-6</b>	•Glucose	•Le cerveau et les leukocytes
<b>GLUT-9</b>	•Glucose •Urée •Fructose	•Les reins •Le foie •Le placenta

*Figure 3 : Différents types de transporteurs GLUT et leur localisation*

Une augmentation de la demande énergétique exprimée sous la forme d'une augmentation du rapport AMP/ATP, une augmentation du calcium ionisé circulant ou encore une augmentation du taux d'insuline va entraîner une surexpression de ces transporteurs. Ce qui va alors donner lieu à une entrée du glucose dans la cellule et donc une diminution de la glycémie (7).

Au niveau pancréatique, la sécrétion d'insuline résulte de divers stimuli. Lorsque du glucose entre dans la cellule  $\beta$  pancréatique grâce aux transporteurs GLUT-2, il va être phosphorylé par la glucokinase et l'hexokinase en glucose-6-phosphate. Cette étape va consommer un ATP pour donner un ADP (8). C'est une première étape essentielle à la sécrétion d'insuline. Les individus ayant une mutation du gène de la glucokinase vont avoir un déficit de la sécrétion d'insuline à cause d'un manque de sensibilité de leur cellules  $\beta$  pancréatiques vis-à-vis de la concentration sanguine de glucose. Cette mutation va donner la

forme MODY 2 du diabète (9). Cependant, une hyposécrétion d'insuline va également conduire à une diminution de la transcription du gène de la glucokinase. Le glucose-6 phosphate va ensuite suivre le cycle de la glycolyse schématisé ci-dessous :

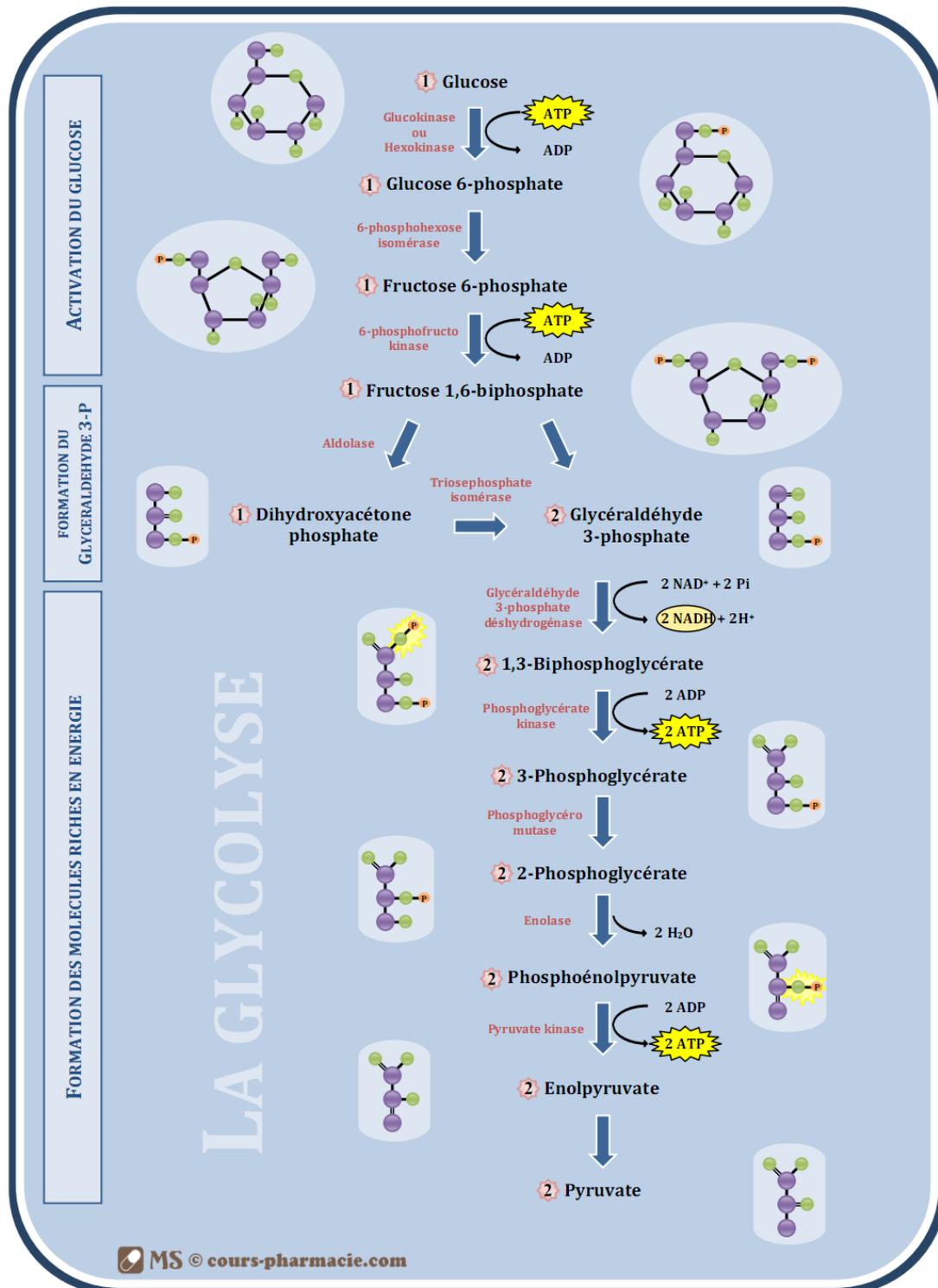


Figure 4 : Formation du Pyruvate à partir du Glucose (10)

### 3. Synthèse et sécrétion de l'insuline

L'insuline va être synthétisée dans les cellules  $\beta$  pancréatiques sous la forme initiale de pré-pro-insuline. Le gène à l'origine de cette biosynthèse est situé sur le chromosome 11. La pré-pro-insuline est composée de quatre parties allant de l'extrémité C terminale à l'extrémité N terminale : la chaîne A, le peptide C, la chaîne B et le peptide signal (11). Quelques minutes après sa synthèse, la pré-pro-insuline va passer dans le réticulum endoplasmique où le peptide signal de l'extrémité N terminale va être reconnu puis clivé grâce à une enzyme protéolytique. La pré-pro-insuline dépourvu de son peptide signal va devenir la pro-insuline. Deux ponts disulfures vont alors être formés entre les chaînes A et B et un pont disulfure va se former au sein de la chaîne A. La pro-insuline va ensuite être transportée à l'aide de microvésicules dans l'appareil de Golgi où elle va subir une nouvelle transformation grâce à l'action des prohormone-convertases 2 et 3 et de la carboxypeptidase H. Ces enzymes vont permettre la séparation du peptide C des chaînes A et B. Les chaînes A et B forment alors l'insuline et vont être stockés dans des granules de sécrétion en attendant une augmentation de la glycémie.

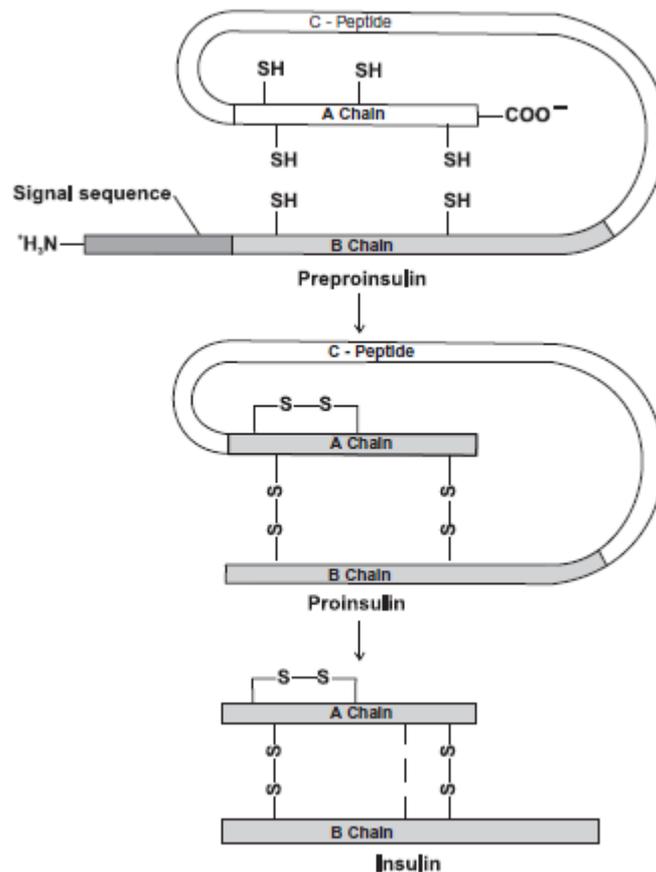


Figure 5: Formation de l'insuline à partir de la preproinsuline (12)

Une fois le pyruvate formé, celui-ci va donner de l'ATP via le cycle de Krebs. L'augmentation de ce taux d'ATP intracellulaire va permettre la fermeture des canaux K<sup>+</sup>/ATP dépendant ce qui va entraîner une dépolarisation membranaire. Afin de rétablir l'équilibre

électrochimique, les canaux calciques voltage-dépendants (VDCC) vont s'ouvrir pour faire entrer du  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule. L'augmentation du calcium intracellulaire va alors entraîner une dégranulation des vésicules de stockage d'insuline stockée au niveau intracellulaire dans cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. La dégranulation va se faire notamment grâce aux protéines SNARE qui sont des protéines d'attachement, mais également grâce aux filaments du cytosquelette cellulaire (1).

Toutefois, ce n'est pas le seul mécanisme qui entre en jeu dans la dégranulation. La seconde phase de la sécrétion d'insuline dépend d'un grand nombre de facteurs cellulaires et extracellulaires. Elle va également dépendre de la glycémie qui va stimuler l'activation d'une phospholipase C qui va hydrolyser le PIP2 qui est un phospho-inoside membranaire présent sur la cellule  $\beta$ . Cette hydrolyse va donner naissance à un DAG et un IP3. L'augmentation du DAG va conduire à la phosphorylation d'une PKC, ce qui va entraîner, en corrélation avec l'augmentation d'IP3, la mobilisation du Calcium stocké dans le réticulum endoplasmique. On va alors observer une dégranulation intense mais plus progressive et prolongée des vésicules d'insuline.

Cette sécrétion en deux phases explique une augmentation non linéaire de l'insulinémie en fonction de la glycémie.

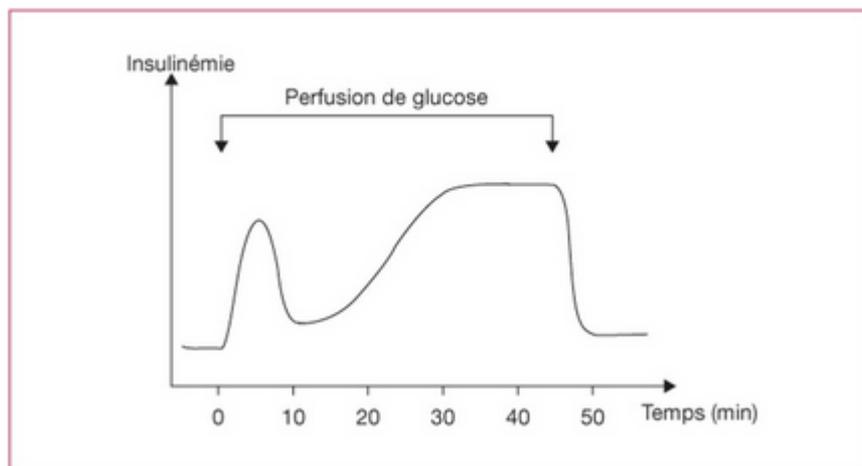


Figure 6 : Libération de l'insuline dans le temps suite à des perfusion répétées de glucose (3)

Bien qu'il en soit le principal facteur, le glucose n'a pas l'exclusivité en ce qui concerne la sécrétion d'insuline. D'autres sécrétagogues vont modifier cette sécrétion :

- Les acides gras à longue chaîne vont augmenter à court terme la sécrétion d'insuline via l'augmentation de l'Acyl-CoA qui va d'une part activer les PKC mais qui va également favoriser l'exocytose des vésicules d'insuline. Les acides gras vont entrer dans la cellule à l'aide du récepteur GPR40.
- Les acides aminés vont stimuler la sécrétion d'insuline. La leucine qui va passer dans la cellule via un transporteur dépendant du sodium va être métabolisée en acide  $\alpha$ -caproïque qui va lui-même donner de l'ATP une fois métabolisé. L'arginine et la lysine

sont quant à eux chargé positivement, ce qui va aider lors de la dépolarisation membranaire. Cette différence induite de potentiel par ces deux acides aminés facilite la dégranulation.

- Les hormones intestinales vont venir activer le récepteur GLP-1 qui va permettre une augmentation de l'AMPc intracellulaire. Cette AMPc va activer une PKA qui va contribuer à la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendant. L'AMPc produite peut également passer par l'EPAC2 qui va permettre une augmentation de calcium intracellulaire. Ce récepteur ne va être activé que lorsque la glycémie est haute en période postprandiale.

Le dernier facteur qui va augmenter la sécrétion d'insuline est le système nerveux. En effet, les îlots de Langerhans sont richement innervés. Lorsque le parasymphatique prend le dessus sur le sympathique, les neuromédiateurs suivant : l'acétylcholine, le VIP, le PACAP et le GRP vont entraîner une augmentation de la sécrétion d'insuline.

## **B. Qu'est-ce qu'un diabétique de type 2 ?**

Le diabète de type 2 encore improprement connu sous diabète non insulino-dépendant est une pathologie entraînée par une défaillance de l'organisme pour produire, sécréter ou utiliser l'insuline. On va alors observer chez le patient une augmentation de la glycémie.

Le diabète de type 2 est défini par l'OMS (13) selon les critères suivants:

- une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

De nombreux pays recommandent un double contrôle de ces valeurs à intervalle raisonnable ou l'utilisation de deux méthodes différentes (glycémie à jeun et hyperglycémie déclenchée) avant de poser un diagnostic.

Contrairement au diabète de type 1 dont le diagnostic est souvent posé dans l'enfance et est la conséquence d'une anomalie de production de l'insuline, le diabète de type 2 est une pathologie d'installation lente. Divers facteurs de risques vont entrer en jeu dans le processus de développement de la pathologie.

## C. Les facteurs de risque

Même si la composante génétique n'est pas à négliger dans la survenue du diabète de type 2, il n'a pas été démontré une implication directe entre le développement de la maladie et la présence d'un gène (14). On parle alors de prédisposition génétique plutôt que de facteur de risque. Plus de 150 variations génétiques ont été associées à une augmentation ou à une réduction du risque de développer un diabète de type 2 sans pour autant qu'une véritable démonstration de cause à effet n'ait été mise en avant.

Certains facteurs de risques sont indépendants des habitudes de vie des individus, c'est le cas pour le sexe, l'âge et l'origine ethnique. Les hommes sont plus touchés que les femmes, la prévalence du diabète de type 2 augmente également avec l'âge du sujet (15). On observe aussi que l'origine des sujets influence la survenue éventuelle d'un diabète, par exemple, les populations africaines ou asiatiques ont plus de risque de développer un diabète de type 2 que les populations caucasiennes (16). Il ne faut cependant pas minimiser le rôle des habitudes de vie et les mettre en parallèle avec l'origine ethnique.

Le degré de précarité du patient est aussi à prendre en compte comme un facteur de risque de développement de la pathologie. Cependant, c'est un facteur difficile à modifier.

D'autres facteurs sont des facteurs contrôlables et modifiables comme le niveau d'activité physique et les habitudes alimentaires (17). Le surpoids et le tour de taille élevé en sont régulièrement les conséquences directes. La présence d'une obésité abdominale (tour de taille supérieur à 94cm pour les hommes et 80cm pour les femmes) entre dans les critères du syndrome métabolique qui est un facteur de risque majeur de diabète de type 2, mais également de maladies cardiovasculaires comme l'accident vasculaire cérébral.

Pour rappel, le syndrome métabolique est l'association d'une obésité abdominale avec au moins deux des quatre facteurs ci-dessous (18) :

- Une triglycéridémie égale ou supérieure à 1,7 mmol/L ou 150 mg/dL ;
- Un taux de cholestérol HDL inférieur à 1,03 mmol/L ou 40 mg/dL chez l'homme et à 1,29 mmol/L ou 50 mg/dL chez la femme ;
- Une hypertension artérielle, autrement dit une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg et/ou diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg ;
- Une glycémie veineuse à jeun égale ou supérieure à 5,6 mmol/L ou 100 mg/L ;

Une dysglycémie antérieure, toute cause confondue, ou une anamnèse de diabète gestationnel sont des facteurs de risque de diabète de type 2.

Le tabagisme est également un facteur de risque de développer un diabète de type 2 (19). Le tabagisme, qu'il soit actif ou passif va agir sur le syndrome métabolique en augmentant notamment le taux de triglycérides ou encore la tension artérielle. En augmentant la sécrétion des catécholamines, dont l'adrénaline, la nicotine va avoir pour effet une diminution de l'entrée du glucose dans les cellules et une diminution de la production d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques. En plus d'être un facteur de risque dans le développement du diabète de type 2, le tabagisme est un facteur de risque de complication d'un diabète existant.

Le microbiote peut également représenter un facteur de risque (20). En effet, une étude menée sur des modèles murins a montré une diminution significative de la réponse au GLP-1 sur les sujets présentant un certain type de population bactérienne iléale. Le manque de Lactobacilles et une surexpression de Porphyromonadaceae serait une des « flores bactériennes commensales » pouvant causer de ce genre de résistance. Cependant, aucune lien direct de cause à effet n'a encore été démontré chez l'être humain.

Chez les personnes souffrant de maladies d'ordre psychologique ou psychiatrique tel que la schizophrénie, la prise de neuroleptique constitue un facteur de risque dans la survenue du diabète de type 2 (21). Même s'il est important de prendre en compte le fait que ces patients en particulier sont plus sujets à l'obésité, aux troubles alimentaires ou à la prises de substance toxiques à fort indice glycémique comme l'alcool, plusieurs études s'accordent à dire qu'il y a une augmentation du risque de survenue du diabète de type 2 chez les patients traités par antipsychotiques typiques ou atypiques. L'olanzapine est la molécule la plus incriminée dans ce phénomène.

## **D. Complications**

Les complications du diabète de type 2 vont apparaître sur le long terme lorsque la pathologie n'est pas ou est mal équilibrée. La plupart de ces complications sont évitables, ou du moins fortement diminuées chez les patients ayant un diabète bien équilibré. On peut classer les complications du diabète de type 2 en deux catégories : les complications microvasculaires et les complications macrovasculaires.

### **1. Les complications microvasculaires**

Dans les complications microvasculaires, c'est à dire qui touchent les petits vaisseaux, on retrouve les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

#### **1.1 Les rétinopathies**

Dans le *Rapport Mondial sur le Diabète* publié en 2016 par l'OMS (22), des données de morbi/mortalité ont été recueillies à travers le monde. Il est toutefois à noter que les pays riches à haut niveau de vie sont les contributeurs principaux. Cela entraîne donc un biais et explique les importantes fourchettes dans les pourcentages des analyses statistiques.

Pour ce qui est des rétinopathies directement imputables au diabète, elles sont estimées à 1,9 % des troubles visuels modérés et à 2,6 % des cécités partielles ou totales sur l'ensemble des troubles visuels comptabilisés.

Une étude publiée en 2018 dans le journal *Diabetes Care* montre une corrélation entre une faible valeur de TIR et les risques de rétinopathie diabétique (23). Le TIR a été défini lors de l'étude comme étant le pourcentage de temps pendant lequel la glycémie interstitielle du patient était comprise entre 3,9 et 10 mmol/L sur une durée de 24h. Les mesures ont été effectuées sur trois jours avec un régime alimentaire normalisé à 25 kcal/kg pour chaque patient. Les résultats de l'étude montrent que parmi les patients atteints de rétinopathie diabétique, la variation de la glycémie en dehors de valeurs cible est plus importante.

Les rétinopathies diabétiques sont en partie causées par une diminution progressive des péricytes entourant les capillaires rétinien. Les péricytes vont avoir un rôle de régulation et de structuration des micro-vaisseaux en prenant la fonction de support. Une ischémie rétinienne va ainsi progressivement s'installer à cause de la néovascularisation résultante de la déstructuration des micro-vaisseaux. De plus la pathologie diabétique va entraîner une hyperperméabilité capillaire qui va ensuite entraîner un œdème rétinien mais aussi possiblement maculaire. Le diabète de type 2 engendre une inflammation à bas bruit qui va favoriser le

développement des rétinopathies. C'est la raison pour laquelle une visite chez l'ophtalmologiste est recommandée annuellement, ce dernier va alors pouvoir déceler des hémorragies et des ischémies rétiniennes et maculaires responsables d'une perte de vision. Une atteinte de l'œil chez le diabétique ne se traite que par opération chirurgicale à l'aide d'un laser (24).

## 1.2 Les néphropathies

Au niveau mondial, on estime que 80 % des néphropathies sont imputables au diabète (22). Les insuffisances rénales terminales sont jusqu'à 10 fois plus nombreuses chez les personnes diabétiques que dans la population générale.

Les néphropathies sont la résultante des dérèglements métaboliques liés au diabète, des dérèglements hémodynamiques et de la production d'espèces réactives de l'oxygène. (25) On sait également que l'accumulation excessive de protéines extracellulaires au niveau rénal augmente les lésions. On va alors observer dans un premier temps une microalbuminurie qui va se transformer en macroalbuminurie et entraîner une diminution du degré de filtration glomérulaire pour aboutir à une insuffisance rénale terminale. Afin de prévenir les dommages au niveau rénal, l'utilisation des IEC est possible chez les sujets à risque ou dont l'HbA1c n'atteint pas les cibles recommandées. Les sujets diabétiques peuvent présenter un ou plusieurs des facteurs de risque rénal suivants (26) :

- Hypertension artérielle,
- Glomérulonéphrite primitive,
- Antécédent de pyélonéphrite,
- Polykystose rénale,
- Corticothérapie sur le long terme,
- Inflammation biologiquement et/ou cliniquement significative ;

Il est cependant à noter qu'en cas de sténose artérielle rénale bilatérale ou sur rein unique, l'utilisation des IEC est contre indiquée.

Pour rappel, l'insuffisance rénale peut être répartie en deux groupes, l'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance rénale chronique. Chez le patient diabétique de type 2, c'est la forme chronique de la complication rénale qui va se développer. On classe les insuffisances rénales chroniques en cinq niveaux de sévérité en fonction du débit de filtration glomérulaire.

Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

Figure 7 : Stade de l'insuffisance rénale en fonction du DFG (27)

### 1.3 Les neuropathies

Les neuropathies sont plus compliquées à déceler que les autres complications micro-vasculaires du diabète. Cela explique le peu de données épidémiologiques sur le sujet. Cependant en Inde, pays particulièrement touché par le diabète de type 2, une étude montre que 19,1 % des patients diabétiques souffrent de neuropathies (28). Même si cette valeur ne peut pas être directement transposées pour les autres pays du monde, elle donne tout de même une estimation de l'ampleur de cette complication.

Les neuropathies diabétiques sont des affections nerveuses qui surviennent chez la personne atteinte de diabète en l'absence de cause évidente (29). Le diagnostic repose sur des douleurs ressenties par le patient. Si une neuropathie diabétique persiste de manière douloureuse pendant plus de six mois, on peut la qualifier de chronique. Celles-ci sont, pour trois quart des patients, bilatérales et touchent les extrémités distales. Il est cependant possible que des douleurs asymétriques et localisées au niveau du crâne, du thorax ou encore au niveau d'un membre isolé surviennent. Le dessin ci-dessous illustre les différentes formes de neuropathies décrites par les patients.

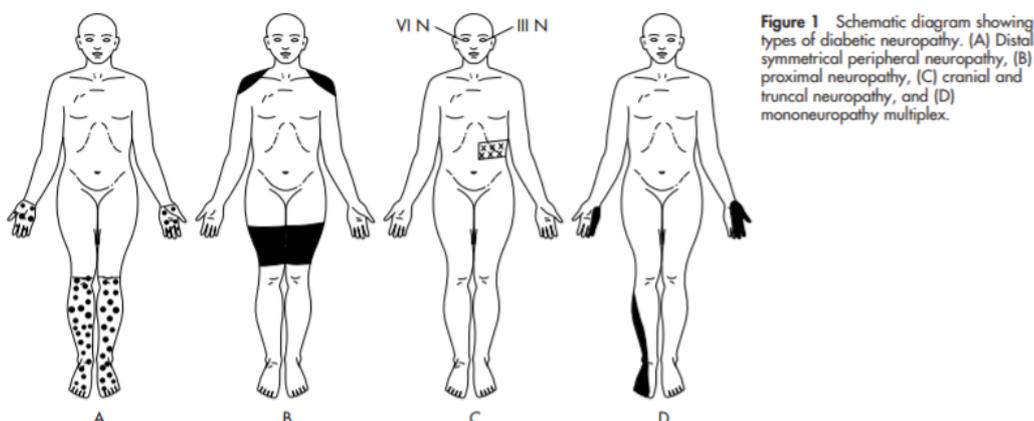


Figure 1 Schematic diagram showing types of diabetic neuropathy. (A) Distal symmetrical peripheral neuropathy, (B) proximal neuropathy, (C) cranial and truncal neuropathy, and (D) mononeuropathy multiplex.

Figure 8 : Illustration des zones les plus couramment atteintes par les neuropathies diabétiques (29)

La manifestation la plus connue des neuropathies diabétiques est ce que l'on appelle le « pied diabétique ». Une ischémie couplée à la perte de sensibilité du patient au niveau des extrémités va engendrer des plaies qui ne vont être ni ressenties ni repérées par le patient. Ces plaies sont alors à risque de s'infecter et l'ischémie peut mener à une nécrose des extrémités. Dans les deux cas de figure, la finalité la plus extrême sera le recours à l'amputation lorsque le membre est atteint de manière irréversible. Cependant les neuropathies peuvent prendre divers formes cliniques :

- Cardiaque : tachycardie, difficultés lors de l'effort physique, infarctus du myocarde silencieux, hypotension orthostatique
- Gastro-intestinal : dysfonction œsophagienne, troubles de la motilité gastrique, diarrhées, constipation,
- Génital : dysfonctions érectiles, éjaculation rétrogrades, incontinence
- Autre : difficultés à reconnaître les signes d'hypoglycémie, myosis, développement d'intolérances alimentaires, trouble de la sensation du goût pour les aliments sucrés

## 2. Les complications macrovasculaires

Dans les complications macrovasculaires, c'est à dire qui touchent les vaisseaux de tailles moyennes à importantes, on retrouve les infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose ou encore les accidents vasculaires cérébraux.

Voici une description sommaire des différentes complications cardiovasculaires les plus couramment observées chez le sujet diabétique de type 2 (30):

- Infarctus du myocarde : c'est une destruction partielle du muscle cardiaque due à l'obstruction d'une artère qui alimente le cœur. Ce défaut d'irrigation va conduire à un manque d'oxygène au niveau du muscle cardiaque, ce qui va donc donner des dégâts cellulaires irréversibles.
- Hypertension artérielle : elle est défini par une pression systolique  $\geq 140$ mmHg et une pression diastolique  $\geq 90$ mmHg. Elle augmente proportionnellement au débit cardiaque et diminue proportionnellement à l'élasticité vasculaire et à la taille du réseau vasculaire.
- Athérosclérose : elle se caractérise par le dépôt d'une plaque principalement composée de lipides sur la paroi des artères. Les lipides en questions sont principalement du cholestérol de bas poids moléculaires (LDL cholestérol).
- Accident vasculaire cérébral : c'est l'obstruction ou la rupture d'un vaisseau sanguin cérébral conduisant à une ischémie ou une hémorragie cérébrale localisée d'une durée

plus ou moins importante. Les séquelles peuvent être grave avec des incapacités d'ordre physique ou mentale, et peuvent même conduire au décès du patient.

Actuellement, il n'est pas encore possible de déterminer si les complications macrovasculaires liées au diabète font suite aux complication microvasculaires ou si les deux types de complications sont concomitantes. Une publication du Indian Journal of Endocrinology and Metabolism de Juillet 2016 (31) met l'accent sur le fait qu'il est difficile de juger si les complications macrovasculaires font suite à la néovascularisation du réseau des micro vaisseaux, ou si elles font suite aux phénomènes d'hyperglycémie, de stress oxydatif et d'inflammation à bas bruit. Il est également possible que ce soit une combinaison de tous ces facteurs qui entraîne, en parallèle des complications microvasculaires, des risques au niveau macrovasculaire.

Le risque majeur à prendre en compte en cas de complication macrovasculaire est la mort du patient. Il est à noter qu'un contrôle strict de la glycémie chez le patient diabétique ne réduit pas forcément l'issue cardiovasculaire fatale pour le patient. Une étude publiée en Juin 2008 dans le New England Journal of Medicine et subventionnée par the National Heart, Lung, and Blood Institute montre que sur un groupe significatif de patients résidents aux États-Unis et au Canada, un contrôle strict de la glycémie (6,4 % de HbA1c contre 7,5 % de HbA1c dans le groupe contrôle) menait à une augmentation de la mortalité et ne diminuait pas de manière significative le risque d'évènement cardiovasculaire grave (32).

Comme le montrent les schémas ci-dessous, à partir de 3 ans et demi de contrôle strict de la glycémie, les courbes des évènements cardiovasculaires et les courbes représentant la mortalité se séparent pour les deux groupes de patient.

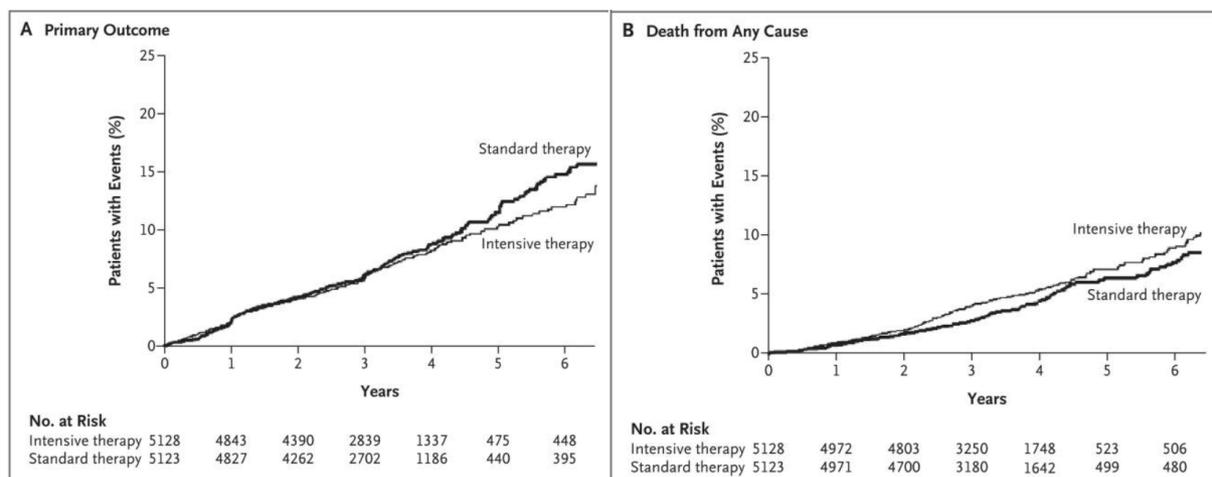


Figure 9 : Graphique comparatif des comorbidités et des décès entre un groupe de patients avec un contrôle strict de la glycémie et un groupe de patient avec un contrôle standard de la glycémie (32)

### 3. Illustration par l'étude UKPDS

L'étude UKPDS (33) menée dans les années 1970 sur 5102 patients au Royaume-Unis est une des plus grosses études portant sur les bénéfices du contrôle glycémique chez le sujet diabétique de type 2. Les patients ont été suivis en moyenne pendant 10 ans dans le cadre de l'étude. Il faut néanmoins mettre en avant le fait que seul l'objectif glycémique été pris en compte. Les traitements pris par les patients, les habitudes de vie et le niveau socio-économique n'ont pas été pris en compte. L'étude repose donc sur deux groupes de patient : un groupe à faible contrôle dont la glycémie ne devait pas dépasser 15mmol /L et un groupe à contrôle strict où la glycémie ne devait pas dépasser 6mmol/L. Les résultats de cette étude montrent qu'une réduction d'1 % de l'HbA1c entraîne :

- une réduction de 21 % des risques critiques de complications ;
- une réduction de 21 % des décès directement associés au diabète ;
- une réduction de 14 % du taux d'infarctus du myocarde ;
- une réduction de 37 % des complications microvasculaires ;
- une absence de réduction significative des complications macrovasculaires.

### 4. Autres complications

D'autres complications du diabète de type 2 directement en relation avec la présence de troubles vasculaires peuvent apparaître. Cela entraîne une augmentation des risques suivants :

- apnée du sommeil,
- dysfonctions érectiles,
- troubles de la cicatrisation,
- artériopathie des membres inférieurs,
- infections bactériennes,
- mycoses,
- parodontites,
- maladies hépatiques,
- inflammations de la capsule articulaire.

Toutes ces complications justifient le suivi multidisciplinaire des patients diabétiques.

Parmi ces autres complications susceptibles de porter atteinte à la santé des personnes diabétiques, l'artériopathie des membres inférieurs, est particulièrement à craindre. (34) Elle est secondaire à un rétrécissement du diamètre des artères situées entre le genoux et les orteils. Il va donc y avoir moins de sang capable d'arriver au niveau des extrémités et donc moins d'oxygénation des cellules et donc moins de possibilité dans la mobilisation des cellules responsables de la défense immunitaire. Le couplage d'une baisse de sensibilité dans les extrémités chez certains diabétiques à des neuropathies affectant les extrémités peut entraîner l'apparition d'un pied diabétique.

Le pied diabétique est une ulcération du pied chez la personne atteinte de diabète (35). Une plaie non prise en charge de manière adéquate que l'on appelle aussi mal perforant plantaire ou un hématome peuvent apparaître suite à un coup, à une blessure minime ou au port de chaussures non adaptées. Une vigilance toute particulière est requise pour détecter ces phénomènes, sans quoi ces blessures minimales peuvent se compliquer en ulcération. Ce genre d'ulcération passe également souvent inaperçu à cause d'un défaut de sensation et peut très rapidement entraîner une infection ou une nécrose. Si l'infection ou la nécrose ne sont pas prises en charge à temps, une amputation des orteils, du pied ou même d'une partie de la jambe peuvent être envisagés. Dans la population diabétique mondiale, l'OMS estime entre 1,5 et 3,5 pour 1000 le taux d'amputation au niveau d'un membre inférieur (22).

## **II. Prise en charge du diabétique de type II**

### **A. Traitements par voie orale**

Si les bases de traitements pharmacologiques à travers le monde reposent principalement sur les mêmes molécules, certains médicaments ne sont pas disponibles dans tous les pays. Les raisons sont parfois d'ordre commerciales, parfois d'ordre légale. En effet, si la plupart des pays déterminent la recevabilité d'une thérapeutique dans leurs guidelines selon trois critères communs : le bénéfice pour la santé du patient, le risque encouru et le coût du traitement ; l'importance de chaque critère varie en fonction des pays.

#### **1. La metformine**

La metformine est un dérivé à radical guanidine faisant partie de la famille des biguanides. Elle existe sur le marché sous forme de chlorhydrate de metformine ou d'embonate de metformine. A dose égale, le chlorhydrate de metformine correspond à une quantité de metformine base plus importante que l'embonate de metformine (36) (37).

<b>Nom commercial</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosages disponibles</b>
Glucophage®	Chlorhydrate de metformine	1000mg - 850mg - 500mg
Stagid®	Embonate de metformine	700mg

La metformine a une action périphérique sur la glycémie qui va se traduire par trois mécanismes d'action principaux :

- Une réduction de la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse ;
- Une augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire ce qui va favoriser la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- Une absorption retardée du glucose au niveau intestinal.

La metformine va également stimuler la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase et en augmentant la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose aussi appelés GLUTs.

Ces différentes actions découlent d'effets cellulaires complexes et mal élucidés à ce jour. Cependant, les données actuelles de la science permettent de déduire que la metformine agit au niveau mitochondrial. Elle va induire une inhibition incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire et ainsi, diminuer la consommation d'oxygène au niveau des hépatocytes, elle va également activer l'AMP protéine Kinase qui va alors être phosphorylé et ainsi supprimer la production de glucose glucagon dépendant et augmenter la captation du glucose au niveau des muscle et des hépatocytes (38).

Au niveau pharmacocinétique le pic de concentration du chlorhydrate de metformine est atteint 2 heures et demi après l'administration par voie orale, contre 2 heures pour l'embonate. Chez le sujet sain, les deux sels de metformine ne sont absorbés qu'à hauteur de 50 %, de plus cette absorption est saturable. L'alimentation va légèrement diminuer et ralentir l'absorption de la molécule. La captation de ces molécules se fait au niveau hépatique par les récepteurs *Organic Transporter 1* ou OCT1. En ce qui concerne la distribution de la metformine dans l'organisme, la liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. L'élimination des deux sels se fait au niveau urinaire sous forme inchangée via les récepteurs OCT2. Il est donc nécessaire de surveiller la fonction rénale du patient. La demi-vie plasmatique de la metformine chez un individu sain est de 6 heures et demi pour la forme chlorhydrate et de 3 heures pour la forme embonate.

Les effets indésirables de la metformine sont principalement d'ordre gastro-intestinaux avec des douleurs abdominales, des diarrhées, des dysgueusies, des nausées pouvant conduire à des vomissements. Ces troubles sont la raison principale de l'augmentation posologique progressive de la metformine chez le patient nouvellement diagnostiqué diabétique. Il est indiqué de commencer par une posologie de 500mg matin et soir et d'augmenter progressivement les doses selon la tolérance du patient jusqu'à atteindre une posologie maximum de 1000mg en trois prises par jour.

Parmi les effets indésirables on retrouve également des troubles hépato-biliaires avec des cholestases et des risques accrus d'hépatite, des perturbations du métabolisme vitaminique ainsi que des troubles au niveau des lignées sanguines.

Les contre-indications à la prise de metformine sont les suivantes (39):

- Insuffisance rénale sévère (< 30 mL/min)
  - Les dernières recommandations validées au niveau européen ne contre indiquent plus la metformine en cas d'insuffisance rénale modérée de stade 3A ou 3B grâce à de nombreuses données cliniques montrant que le risque d'acidose lactique reste modéré (40). Cependant, toute infection aiguë susceptible de diminuer la fonction rénale, toute déshydratation ou tout médicament d'utilisation ponctuelle susceptible de diminuer la fonction rénale comme les produits de contraste iodés exigent un arrêt de la metformine pendant la durée de traitement et une

réintroduction de la metformine 48h après la fin du traitement ou de l'atteinte de l'état de santé.

- Acidose métabolique aiguë.
- Toute pathologie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire comme l'insuffisance cardiaque non contrôlée ou en décompensation, l'insuffisance respiratoire non contrôlée ou en décompensation, les états de choc ou les infarctus du myocarde de survenue récente.
- Insuffisance hépatique
  - En cas d'alcoolisme, la contre-indication est également valable afin d'éviter une éventuelle insuffisance hépatique.

Les interactions médicamenteuses avec la metformine ne sont pas très nombreuses et concernent principalement les médicaments pouvant entraîner une baisse de la fonction rénale ou une déshydratation, les médicaments pouvant entraîner une hypoglycémie et les médicaments pouvant modifier l'absorption de la metformine (39):

- Médicaments pouvant entraîner une diminution de la fonction rénale :
  - Les médicaments suivants sont à risque d'entraîner une insuffisance rénale par toxicité tubulaire : la vancomycine, l'amphotéricine B, le cisplatine
  - Les médicaments suivants sont à risque d'entraîner une hypoperfusion rénale : les IEC, les sartans, les produits de contraste iodés, les AINS, la cyclosporine
- Médicaments pouvant entraîner une déshydratation :
  - Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse
- Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque :
  - Les glucocorticoïdes : un arrêt de ces traitements n'est cependant pas indiqué, le patient va devoir procéder à une surveillance accrue de sa glycémie durant la période de prise concomitante.
  - Les médicaments sympathomimétiques : les  $\beta$ -bloquants ayant un effet sympathomimétique intrinsèque seront à éviter lors de traitement par la metformine, et a fortiori, pour tous les patients diabétiques.
    - Pindolol, cartéolol, céliprolol, acébutolol
- Médicaments interférant avec les OCT1 et/ou OCT2 :
  - Médicaments interférant avec les OCT1 :
    - Inhibition : vérapamil
    - Induction : rifampicine
  - Médicaments interférant avec les OCT2 :

- Inhibition : cimétidine, dolutégravir, ranolazine, triméthoprim, vandétanib, isavuconazole
- Induction : crizotinib, olaparib

Cependant la prise d'un de ces médicaments n'est pas une contre-indication absolue à la prise de metformine. Une surveillance accrue devra être mise en place et une évaluation fréquente du rapport bénéfice risque devra être réalisée par les professionnels de santé accompagnant le patient.

En cas de surdosage (41), la complication la plus grave est l'acidose lactique. Bien que cette complication soit rare, avec une incidence de 4,5 cas pour 100 000 patient traité, et controversée par une partie minoritaire du corps médical et scientifique, elle est susceptible d'entraîner la mort du patient. L'issue d'une intoxication à la metformine n'est pas la même chez les patients sans facteur de risque et les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique ou une complication multi-viscérale due à une infection.

D'autres effets indésirables et survenues cliniques sont observées en cas de surdosage : dyspepsie, nausées, vomissements. Exceptionnellement peuvent survenir des cas de pancréatite, de rhabdomyolyse ou d'atteinte hépatique de type cytolysé hépatique, hépatite ou encore ictère cholestatique (42).

Il a également été observé des hypoglycémies dans de rares cas (2 %) de surdosage à la metformine. Cependant cet effet est rare car la metformine ne modifie pas la sécrétion d'insuline. Dans le cas d'une hypoglycémie induite par la metformine, une pancréatite induite ou associée est à rechercher.

Conseils d'utilisation

  
Matin

  
Midi

  
Soir

✕

500mg  
x 2/j

→

1000mg  
x 3/j

 iR

 iC

 iresp

Metformine

Conseil d'utilisation 1 : Metformine

## 2. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases : Acarbose et Miglitol

### 2.1 Acarbose

L'acarbose, commercialisé sous le nom de Glucor® est un pseudotétrasaccharide d'origine bactérienne qui va agir en tant qu'inhibiteur compétitif de l'alpha-glucosidase (36) (37). Après fixation à la bordure en brosse de l'intestin, il va entraîner une diminution progressive de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides assimilables, ce qui va avoir pour effet de diminuer la glycémie post-prandiale.

Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Glucor®	Acarbose	50mg - 100mg

L'absorption et la distribution de l'acarbose sont très faible. La biodisponibilité totale de la molécule est d'environ 1 %. Sa demi-vie d'élimination après ingestion peut aller jusqu'à 8 heures. Après métabolisation au niveau intestinal par les bactéries présentes au niveau du tractus digestif, les métabolites sont éliminés en partie par voie rénale et en partie par le biais des selles. Aucune adaptation posologique n'est donc requise pour les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Les effets indésirables de ce traitement sont principalement d'ordre digestif avec des cas fréquents de diarrhée, douleur abdominales, dyspepsie et météorisme. Attention, ces troubles digestifs peuvent aller jusqu'à l'occlusion intestinale. Il est possible également de rencontrer des troubles cutanés de type érythémateux, des troubles hépatobiliaires rares mais grave avec des risques majorés d'hépatites fulminantes. Suite à une ré-analyse de la tolérance et des effets indésirables observés sur la période du 01/04/2011 au 31/03/2016 par le laboratoire commercialisant le Glucor®, une mise en garde a été ajoutée aux RCP du médicament (43). Cette dernière stipule qu'en cas d'élévation du taux de transaminase, le traitement par acarbose doit être diminué voire arrêté. Des œdème font partie des effets indésirables rares. L'acarbose n'a pas d'effet hypoglycémiant direct et ne majore donc pas le risque d'hypoglycémie.

La molécule est contre indiquée dans les cas suivants :

- En cas de grossesse, d'allaitement et chez les enfants par principe de précaution.
- En cas de maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de maladies inflammatoires intestinales ou colique, d'hypersensibilité ou d'intolérance digestive. Le laboratoire

commercialisant le Glucor® précise que l'ulcération du côlon, l'obstruction intestinale partielle ou sa prédisposition ainsi que l'insuffisance hépatique sévère sont également des contres indications à l'utilisation du médicament (43).

- Aucun essai n'ayant été réalisé lors des études cliniques, l'acarbose est contre indiqué chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Les interactions médicamenteuses concernent principalement l'association du médicament avec des absorbants intestinaux de types charbon ou des enzymes intestinales comme l'amylase. Ces derniers vont diminuer l'action de l'acarbose (44). Aucun effets inducteur ou inhibiteur des cytochromes n'ont été constatés avec ce médicament. Toutefois, il a été reporté que dans certains cas l'acarbose pouvait diminuer la biodisponibilité de la digoxine en cas de prise concomitante. Une prudence toute particulière est à accorder aux hypoglycémies survenant suite à l'association de l'acarbose avec des traitements antidiabétiques oraux ayant un effet hypoglycémiant comme les sulfamides hypoglycémians. Le ralentissement d'absorption du saccharose causée par l'acarbose entraîne une resucration plus délicate en cas d'hypoglycémie, notamment sévère. Il sera donc nécessaire d'apporter directement du glucose au patient plutôt que du saccharose. Une association avec la néomycine peut entraîner une diminution de la glycémie post-prandiale sans pour autant entraîner d'hypoglycémie grave. Il est indiqué, en cas de besoin d'un traitement concomitant de ces deux molécules, de diminuer le dosage de l'acarbooses.

Une interaction alimentaire est à prendre en compte en cas de prise d'acarbose : le saccharose. Une prise trop importante d'aliments, notamment transformés, comportant un taux élevé de saccharose peut augmenter la survenue d'effets indésirables chez la personne traité. En effet, ce dernier étant assimilé moins rapidement, il passe plus de temps dans le tractus digestif et va donc servir de nutriments aux bactéries digestives qui vont surproduire des gaz intestinaux, entraînant alors un inconfort intestinal plus important et des flatulences.

Le surdosage entraîne une augmentation des effets indésirables digestifs, autant au niveau de leur intensité qu'au niveau de leur durées. Toutefois le surdosage en acarbose est rare et très exceptionnellement grave.

Conseils d'utilisation

  
Début

  
Matin

  
Midi

  
Soir

50 mg x 2/j → 100 mg x 3/j

Glucor®

  
Maladies chroniques du TD

  
Maladies inflammatoires du colon

  
Absorbants intestinaux

Conseil d'utilisation 2 : Acarbose

## 2.2 Miglitol

Le Miglitol commercialisé sous le nom de Diastabol® et non générique est également un inhibiteur de l'alpha-glucosidase intestinal, cependant l'inhibition est réversible (36) (37). Il est alors possible d'utiliser le Miglitol pour modifier la glycémie à jeun avec un effet dose dépendant.

Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Diastabol®	Miglitol	50mg - 100mg

Contrairement à l'acarbose, le miglitol est absorbé de manière satisfaisante avec une biodisponibilité comprise entre 60 et 90 %. Cependant, si son absorption est presque totale pour des doses inférieures à 25mg, elle diminue quand on augmente les posologies avec une absorption d'environ 60 % dès 100mg par jour. Le miglitol n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangé au niveau rénal, une adaptation posologique est donc à respecter chez les insuffisants rénaux.

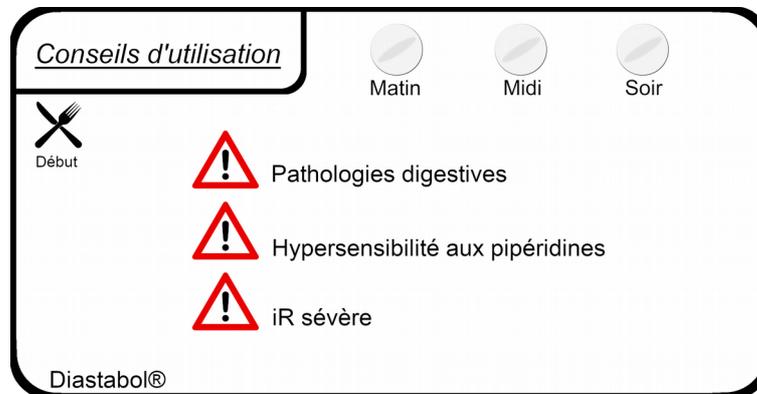
Les effets indésirables du miglitol à dose thérapeutique consistent principalement en des troubles digestifs mineurs avec des flatulences, des douleurs abdominales, des diarrhées ou de la constipation, des nausées et des dyspepsies, tous représentent un véritable frein à l'observance (45). Les autres effets indésirables sont rares et concernent la fonction hépatiques avec une augmentation des transaminases possible et une atteinte hépatique rarement observée. De par son mécanisme d'action le miglitol ne va pas entraîner d'hypoglycémie.

Ce médicament est contre indiqué dans les cas suivants :

- Chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant par manque de données cliniques et d'études.
- En cas de pathologie digestive telle que des colites ulcéreuses, un syndrome occlusif, des atteintes gastro-intestinales ou une colopathie organique .
- En cas d'hypersensibilité à une molécule de la classe des pipéridines comme le flécaïnide, le fentanyl, le minoxidil ou encore la loratadine.
- En cas d'insuffisance rénale chronique sévère.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses et alimentaires, elles sont sensiblement les mêmes que pour l'acarbose. L'interaction alimentaire avec le saccharose est toutefois moins marquée que pour l'acarbose.

Les symptômes et la prise en charge d'un surdosage sont les mêmes que pour l'acarbose.



Conseil d'utilisation 3 : Miglitol

### 3. Les sulfamides hypoglycémiantes

La famille des sulfamides hypoglycémiantes contient plusieurs molécules. Les molécules disponibles sont les suivantes (36) :

- Carbutamide, spécialités correspondante : Glucidoral®
- Glibonuride, spécialité correspondante : Glutril®
- Glipizide, spécialités correspondantes : Minidiab®, Glibénese®, Ozidia® en comprimé LP
- Glimépiride, spécialité correspondante : Amarel®,
- Glibenclamide, spécialités correspondantes : Daonil®, Hemidaonil®
- Gliclazide, spécialité correspondante : Diamicron®

Le Glucidoral® et le Glutril® ne sont actuellement plus produit. Les quatre molécules les plus utilisées sont des sulfamides de seconde génération à demi-vie longue, sauf pour le lipizide qui à une demi-vie courte pour les spécialités Minidiab® et Glibénese®, et une forme à libération prolongée pour la spécialité Ozidia®.

Les sulfamides hypoglycémiantes vont stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Pour ce faire, ils vont s'associer aux récepteurs SUR ce qui va provoquer la fermeture des canaux potassiques ATP dépendants (46). Cependant, même si les récepteurs sont saturés, ils sont encore capables de laisser les canaux s'ouvrir de manière partielle. Les sulfonylurés interagissent aussi de manière minime avec les canaux Kir6 qui

sont également en partie responsables de la sortie cellulaire de potassium. Les récepteurs SUR1 se trouvent au niveau pancréatique sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, mais il existe également des récepteurs SUR2 présents au niveau du cœur et des muscles. Le Gliclazide est le seul sulfamide hypoglycémiant disponible en France n'ayant une action que sur les récepteurs SUR1. Suite à l'activation des récepteurs SUR, on va observer une dépolarisation membranaire au niveau des cellules  $\beta$  pancréatiques ce qui va conduire à une ouverture des canaux  $Ca^{2+}$  et donc à une augmentation du calcium intracellulaire. C'est cette augmentation qui va entraîner une exocytose de l'insuline contenue dans les granules cellulaires. On obtient alors une action hypoglycémiante. Dans un processus physiologique, ce mécanisme est déclenché par une augmentation de la glycémie, notamment post-prandiale.

L'absorption des sulfamides hypoglycémiants s'effectue rapidement au niveau digestif (37). La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 99 %, une attention particulière est donc à porter lorsque la molécule est donnée en même temps qu'un autre traitement lui aussi fortement lié aux protéines plasmatiques, dans ce cas il y a des risques de majoration des effets hypoglycémiants. Selon la molécule, les phases de distribution, de métabolisation et d'élimination ne vont pas passer par les mêmes acteurs. Le tableau suivant propose de reprendre par molécule les aspects pharmacocinétiques des principaux sulfamides hypoglycémiants :

Nom Commercial	DCI	Biodisponibilité	Absorption	Métabolisation	Élimination
Minidiab® 5mg	Glipizide	≈ 80%	Retardée de 30 à 60 min si prise alimentaire et diminution de la quantité absorbée.	Hépatique	Principalement urinaire 5% sous forme inchangée.
Glibénese® 5mg		≈ 80%	Retardée de 40min si prise alimentaire.	Hépatique	Principalement urinaire 10% sous forme inchangée.
Ozidia® 5mg / 10mg		≈ 80%	2 à 3h Non modifiée par l'alimentation.	Hépatique	Principalement urinaire 10% sous forme inchangée.
Amarel® 1mg / 2mg / 3mg / 4mg	Glimépiride	100%	Légèrement retardée si prise alimentaire.	Hépatique par le CYP2C9	Principalement urinaire, 35% fécale. Entièrement métabolisé.
Daonil® 5mg	Glibenclamide	90%	2 à 6h Non modifiée par l'alimentation.	Hépatique	Principalement biliaire 60%, 40% urinaire. Entièrement métabolisé.
Hemidaonil® 2,5mg		90%	2 à 6h Non modifiée par l'alimentation.	Hépatique	Principalement biliaire 60%, 40% urinaire. Entièrement métabolisé.
Diamicon® 60mg LM	Gliclazide	100%	6 à 12h de manière progressive. Non modifiée par l'alimentation.	Hépatique	Urinaire, moins de 1% sous forme inchangée.

La prise des sulfamides hypoglycémiants doit se faire 30 minutes avant un repas car elle permet la sécrétion d'insuline qui va mimer la sécrétion physiologique d'insuline post-prandiale.

Certains effets indésirables sont de survenue fréquente avec ce genre de traitement : nausées, réactions cutanées, photosensibilité, prise de poids pouvant être importante. De manière occasionnelle peuvent survenir des hyponatrémie mais aussi des atteintes hépatiques pouvant mener à une cholestase ou à une hépatite. La fonction hépatique est donc à surveiller lors des prises de sang via le dosage sérique des transaminases. Le risque d'hypoglycémie lors d'un traitement par sulfonylurée est un des effets indésirables les plus graves. Cette hypoglycémie est d'autant plus redoutée chez la personne âgée, la personne en situation de jeûne ou encore chez les patients présentant des difficultés dans la gestion de leur traitement. Afin de limiter les risques d'hypoglycémie, les sulfonylurées ne doivent pas être utilisées chez les personnes dénutries, ayant une mauvaise gestion de leur traitement, entrant régulièrement en situation de jeûne, suivants un exercice physique intense, alcoolodépendant, avec une insuffisance rénale ou hépatique en particulier pour le glimépiride. Les sulfamide sans sélectivité au niveau du pancréas ont plus de risque d'entraîner des hypoglycémies sévères (47). Il est à noter que l'association d'un sulfamide hypoglycémiant avec n'importe quel autre médicament antidiabétique potentialise les risques d'hypoglycémie. Par précaution et pour des raisons de tolérance au traitement, il est recommandé de commencer le traitement par une faible dose et d'augmenter toutes les 2 à 4 semaines.

Les contre-indications pour ces traitements sont les suivantes :

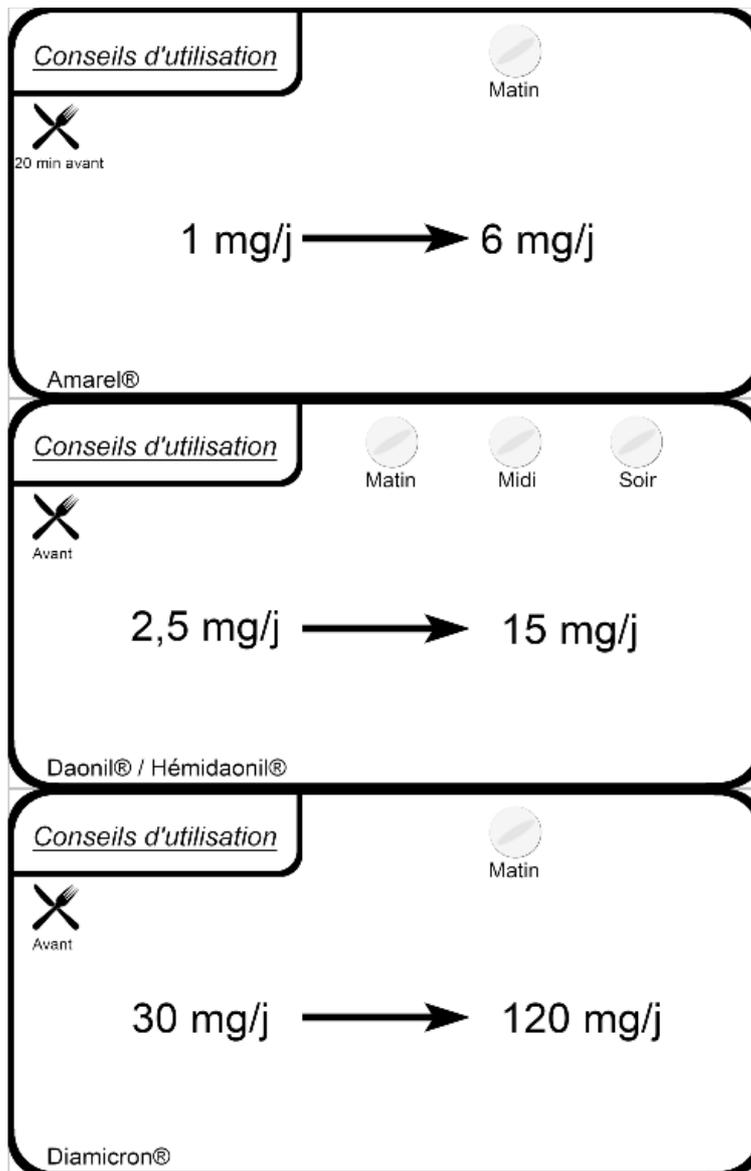
- Sujets âgés, c'est à dire les sujet fragiles à partir de 65 ans et tous les patients de plus de 70 ans,
- Hypersensibilité connue aux sulfamides,
- Acidose
- Insuffisance rénale chronique sévère ou insuffisance hépatique sévère
- Sténose ou obstruction digestive, grossesse et allaitement. Il est également à noter que l'utilisation concomitante d'un sulfamide hypoglycémiant et de miconazole (même sous forme de gel buccal) est contre indiquée en raison de l'augmentation de l'effet hypoglycémiant par inhibition du métabolisme hépatique des sulfamides par l'action inhibitrice enzymatique du miconazole.
- Déficit en G6PD avéré, une précaution d'emploi et une éviction du médicament au bénéfice des autres classes thérapeutiques est préféré en cas de suspicion de déficit.

Pour ce qui est des interactions médicamenteuses, la seule contre-indication concerne l'utilisation concomitante de miconazole comme cité ci-dessus. Les médicaments entraînant une hypoglycémie de par leur effet inhibiteur enzymatique ou de leur effet hypoglycémiant direct, demandent une surveillance particulière : les  $\beta$ -bloquants, le fluconazole, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, les sulfonamides les IMAO, les AINS et la clarythromycine. Les médicaments avec un effet diabétogène comme le danazol ou hyperglycémiant comme les corticoïdes ou la chlorpromazine demandent également une surveillance accrue de la glycémie. Le millepertuis est également à

éviter car il va entraîner une moins bonne régulation de la glycémie à cause de l'augmentation de l'élimination des sulfamide via son action inducteur enzymatique.

En cas de surdosage ou d'intoxication, les risques liés à l'hypoglycémie et à l'acidose sont augmentés. On a donc des risques importants de vertige, de troubles de la conscience, de neuropathies, de perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma en cas d'intoxication très importante. Une prise en charge médicale doit être mise en place si le patient est à risque de présenter une hypoglycémie trop importante. Ainsi, grâce à une supplémentation orale en glucose pour les patient à faible risque ou intra-veineuse de sérum glucosé pour les patients à haut risque ou inconscients, on va pouvoir maintenir une glycémie d'au moins 100mg/dl.

<u>Conseils d'utilisation</u>		
	iH	
	iR sauf Glibenclamide	
	Miconazole	
	Hypoglycémie	
Sulfamides hypoglycémiant		
<u>Conseils d'utilisation</u>		
	et / ou	
Matin		Midi
	et / ou	
		Soir
		
20min avant		
2,5mg/j → 20mg/j		
Minidiab® / Glibénese®		
<u>Conseils d'utilisation</u>		
		
		Matin
		
Avant		
5 mg/j → 20 mg/j		
Ozidia®		



Conseil d'utilisation 4 : Sulfamide hypoglycémiants

#### 4. Le répaglinide

Le répaglinide est le seul glinide sur le marché sous le nom de Novonorm® (36). C'est un dérivé de l'acide carbamoylméthylbenzoïque qui va avoir un effet sécrétagogue en se fixant sur les récepteur SUR-1 et donc en entraînant la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants présents sur la membrane des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, ce qui va entraîner une ouverture des canaux calciques et donc une dégranulation des vésicules d'insuline. Le mécanisme est semblable aux mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants.

Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Novonorm®	Répaglinide	0,5mg - 1mg - 2mg

A cause de son mécanisme d'action rapide et bref, le répaglinide doit être pris 15 minutes avant le repas. Comme son action est de courte durée, elle ne dure généralement que le temps du repas. Quatre heures après l'administration du médicament, les concentrations de ce derniers dans l'organisme sont déjà très faibles.

Le répaglinide est absorbée rapidement mais partiellement (63%) au niveau du tractus digestif - toutefois les variations inter-individuelle sont très importante et l'absorption peut descendre jusqu'à 35 % chez certains patients (37) (48). La demi-vie d'élimination du médicament est d'environ 1 heure. La fixation aux protéines plasmatiques est semblable à celle observée pour les sulfamides hypoglycémiant, c'est à dire d'environ 99 %. Pour ces raisons, les dosages doivent être adaptés en fonction de la réponse clinique. La métabolisation du répaglinide se fait au niveau hépatique sous forme des métabolites inactifs, moins de 1 % de la dose initiale du médicament est retrouvée dans les fèces.

Les effets indésirables les plus souvent observées sont les suivants :

- Effets digestifs avec des douleurs abdominales, des dysgueusies, des troubles du transit, des nausées et des vomissements,
- Troubles plus généraux comme une faiblesse musculaire, une prise de poids, des somnolences, des vertiges ou encore une confusion. Ce genre de manifestation peut également être produit par une baisse trop importante et trop rapide de la glycémie,
- Troubles hépatiques rarement observés de type hépatite, augmentation des transaminases, cholestase ou ictère, le tout pouvant conduire à une insuffisance hépatique,
- Réactions allergiques de type cutanée mais plus rarement qu'avec les sulfamides.
- Des hypoglycémies peuvent également être observées avec ce traitement en particulier en cas de jeûne ou de déficit métabolique au niveau du foie. Toutefois, du fait de la faible demi-vie du médicament, elles sont moins grave et moins profondes qu'avec les sulfamides hypoglycémiant.

Certaines sources comme le Vidal décrivent des effets indésirables du médicament au niveau cardiaque. Toutefois, l'European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy classe le répaglinide comme non responsable d'une augmentation du risque de mortalité ou de morbidité cardiovasculaire en comparaison avec la metformine (49). L'article en question se base sur plusieurs études comparatives pour établir son avis.

Les contre-indications du répaglinide sont :

- Acidose et coma acidocétosique,
- Troubles hépatiques sévères,
- Allaitement,
- Personnes âgées susceptibles de présenter des insuffisances organiques,

Bien que ce ne soit pas une contre-indication absolue, le traitement n'est pas recommandé lors de la grossesse.

L'utilisation de certains médicaments est contre indiquée en cas de traitement par répaglinide, c'est notamment le cas des médicaments inhibiteurs enzymatiques qui pourraient entraîner un surdosage. Le gemfibrozil et les sulfamides hypoglycémiantes sont contre indiqués également avec le répaglinide car ils peuvent entraîner des hypoglycémies sévères.

Comme pour les sulfamides hypoglycémiantes, les médicaments ou substances pouvant entraîner ou augmenter une hypoglycémie sont déconseillés : AINS, salicylés,  $\beta$ -bloquants non sélectifs, IEC, IMAO, stéroïdes anabolisants, alcool, clarithromycine, azolés, ciclosporine, triméthoprime. Il en est de même avec les médicaments pouvant réduire l'effet hypoglycémiant : contraceptifs oraux, corticoïdes, danazol, thiazidiques, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, rifampicine, phénobarbital, carbamazépine (36). Dans ces deux cas, si les deux traitements sont essentiels pour le patient, il sera nécessaire de surveiller plus régulièrement la glycémie du patient.

En cas de surdosage, une hypoglycémie est à craindre. Les mesures applicables pour les sulfamides hypoglycémiantes sont également applicables pour le répaglinide. En cas d'hypoglycémie modérée, il faudra apporter une source de glucose au patient, si l'hypoglycémie est trop profonde avec un risque de perte de conscience et de coma, un apport de sérum glucosé sera assuré par une équipe de soins.

Conseils d'utilisation

Matin      Midi      Soir

15 min avant

1,5 mg/j → 16 mg/j  
MAX 4mg/prise

Novonorm®      ! Allaitement      ! iH sévère      ! Acidose

Conseil d'utilisation 5 : Répaglinide

## 5. Les Gliflozines

Il existe trois gliflozine actuellement sur le marché, dont certaines que l'on retrouve en spécialité couplé à la metformine :

- Dapagliflozine : Forxiga® Xigduo® (association de dapagliflozine et de metformine)
- Empagliflozine : Jardiance®
- Canagliflozine : Invokana® Vokanamet® (association de canagliflozine et de metformine)

Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Forxiga®	Dapagliflozine	10mg
Xigduo®	Dapagliflozine + Metformine	5mg/1000mg
Jardiance®	Empagliflozine	10mg - 25mg
Invokana®	Canagliflozine	100mg - 300mg
Vokanamet®	Canagliflozine + Metformine	50mg - 100mg /1000mg

Les gliflozines agissent en inhibant le co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) situé dans les cellules du tube contourné proximal (36). Cette action est indépendante de l'action de l'insuline et va jouer un rôle au niveau rénal en diminuant la réabsorption de glucose et en augmentant la glucosurie. On va alors avoir une diminution modérée de la glycémie accompagnée d'une perte calorique. Les gliflozines vont donc également avoir un effet sur le poids et entraîner une perte pondérale.

Plusieurs études ont montré les bénéfices des gliflozine au niveau de la mortalité et des hospitalisation pour causes cardio-vasculaires. C'est notamment le cas des l'étude EMPA-REG, DECLARE-TIMI ou CANVAS (50).

Le tableau ci-dessous reprend les principales caractéristiques pharmacocinétiques des gliflozines :

Nom commercial	DCI	Biodisponibilité	Absorption	Métabolisation	Élimination
Forxiga® Xigduo®	Dapagliflozine	78%	T <sub>max</sub> = 2h T <sub>1/2</sub> = 12,9h	Glucoronidation par l'UGT1A9	Majoritairement urinaire principalement sous forme de métabolite inactif
Jardiance®	Empagliflozine	NR	T <sub>max</sub> = 1,5h T <sub>1/2</sub> = 12,4h	Glucoronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyl transférases	Majoritairement fécale principalement sous forme inchangée
Invokana® Vokanamet®	Canagliflozine	≈ 65%	T <sub>max</sub> = 1 - 2h T <sub>1/2</sub> = 10h	Glucoronidation par l'UDP glucurosyl transférase	Urinaire et fécale principalement sous forme métabolisée

Les effets indésirables des gliflozines sont principalement localisés au niveau rénal avec une possible augmentation de la créatininémie, des infections des voies urinaires. Les infections des voies urinaires observées sont dans la grande majorité des cas, bénignes et facile à traiter. Il est également possible d'observer des nausées, une sensation de vertige et des rash cutanés. Une augmentation de la PTH est également possible, toutefois le risque d'ostéoporose n'est pas unanimement reconnu. Une hypoglycémie peut survenir en cas de déséquilibre du traitement.

Le risque d'amputation avec les gliflozines est également plus important. De rares cas de gangrène de Fournier ont été décrits. La plus grosse étude post commercialisation menée en Suède et au Danemark a montré une augmentation du risque relatif d'amputation de 2,32 et d'acidose diabétique de 2,14 pour les patients sous gliflozine comparé aux patients sous analogues du GLP-1. Les acidoses décrites sont des acidoses euglycémiques, en effet les gliflozines n'entraînent pas d'hypoglycémie marquées (51). Le mécanisme de ce type d'acidose survenant chez des patients avec une glycémie bien équilibrée reste inconnu. Ces cas restent toutefois particulièrement rares avec 73 cas rapportés par la FDA entre 2013 et 2015.

Il n'y a pas de contre-indication à la prise des gliflozines autre que l'hypersensibilité au principe actif ou à un des composants du médicament. Les interactions médicamenteuses sont elles aussi rares. Il faut tout de même faire attention à l'association entre les inhibiteurs du SGLT2 et les diurétiques, l'association des deux familles pharmacologiques peut entraîner une augmentation des effets des diurétiques avec risque d'hypovolémie et d'hypotension. Il est également déconseillé d'associer les inhibiteurs du SGLT2 avec les IEC et les ARAII car cela peut présenter des risques pour la fonction rénale (52) (53) (54).

Les études menées sur les cas de surdosage avec cette famille d'antidiabétiques sont rares. Ils n'y a pas de symptômes particuliers décrits dans ces cas de figure. Toutefois la prudence reste de mise et les mesures classiques d'une intoxication médicamenteuse sont applicables (charbon activé, vidange gastrique, observation en milieu hospitalier).

Conseils d'utilisation

  
Matin

5 mg/j → 10 mg/j

Forxiga®  Hypersensibilité

Conseils d'utilisation

Matin

10 mg/j → 25 mg/j

Jardiance®

⚠ Hypersensibilité

Conseils d'utilisation

Matin

100 mg/j → 300 mg/j

Invokana®

⚠ Hypersensibilité

Conseils d'utilisation

Matin      Soir

50 mg x 2/j → 100 mg x 2/j

Vokanamet®

⚠ Hypersensibilité      ⚠ Ci de la metformine

*Conseil d'utilisation 6 : Gliflozines*

## 6. La pioglitazone

La pioglitazone commercialisée sous le nom d'Actos® ou Competact® couplé à la metformine est un médicament particulièrement controversé. La pioglitazone est le seul médicament de la classe pharmacologique des thiazolidines parmi les anti-diabétiques oraux.

La pioglitazone entraîne une diminution de la résistance hépatique à l'insuline via les récepteurs nucléaires peroxisome proliferator activated receptor gamma ainsi qu'une meilleure utilisation périphérique du glucose (55).

Toutefois ce médicament ne sera pas décrit plus en détail ici. Des effets indésirables majeurs ont été décrit au niveau cardio-vasculaire et au niveau vésical avec une possibilité pour la molécule d'induire une rétention d'eau pouvant entraîner un collapsus cardio-vasculaire et un risque d'augmentation des cancers de la vessie. Certains pays comme la France ont décidé de retirer ce médicament de leur stratégie thérapeutique par principe de précaution, mais également car des alternatives de traitement plus sûres pour le diabète de types 2 sont disponibles.

Il est à noter que les risques restent controversés et que certaines méta-analyses tendent à montrer que le risque d'augmentation des cancers de la vessie ne serait pas significatif. Ce traitement est encore utilisé, par exemple en Angleterre (56).

## B. Les incrétinomimétiques

Que ce soit les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 ou les analogues du glucagon like peptide-1, le mécanisme d'action consiste à allonger l'activité des incrétines en période post-prandiale et donc à améliorer le contrôle de la glycémie (36). Que ce soit via l'inhibition de la DPP-4 ou via l'activation des récepteurs au GLP-1, on va observer une libération accrue de l'insuline lorsque la glycémie augmente et une diminution de la libération de glucagon. Ainsi, ces molécules vont mimer une libération proche de la libération physiologique des hormones pancréatiques responsables de la gestion de la glycémie.

### 1. Inhibiteurs de la DPP-4

Les inhibiteurs de la DPP-4 disponibles sur le marché sont les suivantes :

- Sitagliptine, spécialités correspondantes : Januvia®, Xelevia®, Velmetia® (association avec la metformine)
- Vildagliptine, spécialités correspondantes : Galvus®, Eucreas® (association avec la metformine)
- Saxagliptine, spécialité correspondante : Onglyza®, Komboglyze® (association avec la metformine)
- Linagliptine, spécialités correspondante : Trajenta®, Jentaduetto® (association avec la metformine)
- Alogliptine, spécialité correspondante : Vipidia®, Vipdomet® (association avec la metformine)

Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Januvia®	Sitagliptine	50mg - 100mg
Xelevia®	Sitagliptine	50mg - 100mg
Velmetia®	Sitagliptine + metformine	50mg/850mg
Galvus®	Vildagliptine	50mg
Eucreas®	Vildagliptine + metformine	50mg/1000mg
Onglyza®	Saxagliptine	5mg
Komboglyze®	Saxagliptine + metformine	2,5mg/1000mg
Trajenta®	Linagliptine	5mg
Jentaduetto®	Linagliptine + metformine	2,5mg/1000mg
Vipidia®	Alogliptine	6,25mg - 12,5mg - 25mg
Vipdomet®	Alogliptine + metformine	12,5mg/850mg

L'absorption des gliptines se fait de manière presque complète et rapide avec une biodisponibilité des différentes molécules disponibles aux alentours de 85 % et un pic des concentrations plasmatiques atteint entre 1 et 4 heures. L'alimentation concomitante n'influence que très peu ces paramètres (37). Pour ce qui est de la métabolisation et des formes éliminées, les différentes molécules ne sont pas équivalentes. Elles sont toutefois toutes éliminées au niveau urinaire.

Nom commercial	DCI	Biodisponibilité	Absorption	Métabolisation	Elimination
Januvia® / Xelevia® Velmetia®	Sitagliptine + metformine	87%	Tmax = 1 – 4h T½ = 12,4h	Mineure: 16% hépatique	Urinaire ≥ 85% Forme inchangée ≈ 80%
Glavus® Eucreas®	Vildagliptine + metformine	85%	Tmax = 1,7h T½ = 3h	Majeure: 69% hépatique sous forme inactive	Urinaire ≥ 85% Forme inchangée ≈ 23%
Onglyza® Komboglyze®	Saxagliptine + metformine	Augmente proportionnellement à la dose	Tmax = 2h Tmax métabolite = 4h T½ = 2,5h T½ métabolite = 3,1h	Majeure: 75% hépatique par le CYP3A4 sous forme active	Urinaire ≥ 70% Forme inchangée ≈ 60%
Trajenta® Jentadueto®	Lingliptine + metformine	30%	Tmax = 1,5h T½ = 24h	Mineure 13% hépatique	Fécale ≥ 80% Forme inchangée ≈ 85%
Vipidia® Vipdomet®	Alogliptine + metformine	100%	Tmax = 1 – 2h T½ = 21h	Mineure: 7% hépatique	Urinaire Forme inchangée ≈ 70%

Les effets indésirables retrouvés chez les patients traités par inhibiteur de la DPP-4 sont sensiblement les mêmes quelle que soit la molécule utilisée (57) (58) (59) (60) (61) (62).

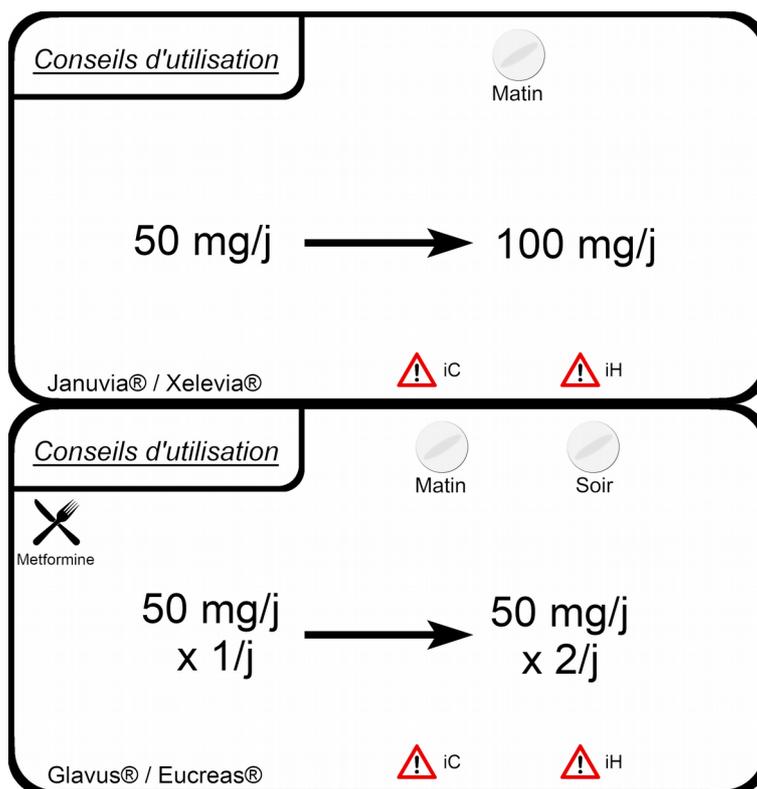
- Troubles neurologiques : céphalées, moins fréquemment étourdissements,
- Troubles digestifs : constipation, vomissements, rares cas de pancréatite qui devront faire l'objet d'une surveillance accrue en cas de troubles des biomarqueurs hépatiques,
- Troubles cutanés : rash, urticaires, prurit, des cas d'angio-œdème ont été reportés ; les symptômes cutanés peuvent aller jusqu'à une hypersensibilité conduisant dans de très rares cas à un syndrome de Stevens-Johnson,
- Troubles infectieux :
  - Infections respiratoires hautes et de la sphère ORL plus fréquente que dans le groupe placebo, ces infections peuvent conduire à des pneumopathies interstitielles
  - Infections urinaires pour la saxagliptine
- Troubles musculaires et articulaires : myalgies et arthralgies peu fréquentes et rapportées après commercialisation
- Troubles hématologiques : thrombopénies rares

Les contre-indications à l'utilisation des gliptines permettent principalement d'éviter les risques pancréatiques et les cas d'hypersensibilité :

- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère, transaminases > 3 fois la norme
- Hypersensibilité
- Insuffisance cardiaque de stade III ou IV

En raison de leur mécanisme d'action et de leur métabolisation, les inhibiteurs de la DPP-4 ne sont que très peu concernés par les interactions médicamenteuses (36). Un risque d'augmentation de 10 % de la concentration de digoxine en association avec la sitagliptine a été reporté. Bien que la saxagliptine soit métabolisée au niveau hépatique par le CYP 3A4, les interactions avec les médicaments inducteurs et/ou inhibiteurs des cytochromes restent non significatives cliniquement.

En cas de surdosage, très peu d'effets cliniquement significatifs ont été observés. Pour la saxagliptine, une légère augmentation de l'intervalle QT a été observée mais reste non significative. Pour la sitagliptine l'allongement de l'intervalle QT, bien que significatif, comporte très peu de risque d'aggravation ou de comorbidité immédiate pour les patients. Pour la vildagliptine, des cas de myalgie, des œdèmes du pied et des paresthésies ont été observés de manière particulièrement rare durant les essais cliniques, une augmentation de certains paramètres biologiques notamment les CPK, l'ASAT et la CRP sans retentissement organique ont été signalés. La prise en charge dans un cas de surdosage par un inhibiteur de la DPP-4 reste symptomatique si le patient présente des symptômes, sinon elle consiste en une surveillance des constantes biologiques.



<u>Conseils d'utilisation</u>	 Matin
 Metformine	
5 mg/j	
Onglyza® / Komboglyze®	 iC  iH

<u>Conseils d'utilisation</u>	 Matin
 Metformine	
5 mg/j	
Trajenta® / Jentaduet®	 iC  iH

<u>Conseils d'utilisation</u>	 Matin	 Soir
 Metformine		
12,5 mg/j → 25 mg/j		
Vipidia® / Vipdomet®	 iC	 iH

Conseils d'utilisation 7 : Inhibiteurs de DPP-4

## 2. Les analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 sont les seuls traitements du diabète de type 2, en dehors des insulines, à se présenter sous la forme de solution injectables en sous cutanés (63) (64) (65) (66) (67). Il existe quatre molécules disponibles sur le marché:

- Exénatide, spécialités commercialisées : Bydureon® et Byetta®
- Sémaglutide, spécialité commercialisée : Ozempic®

- Dulaglutide, spécialité commercialisée : Trulicity®
- Liraglutide, spécialités commercialisées : Victoza® et Xultophy® (en association avec l'insuline déglutec)

Le sémaglutide est l'analogue du GLP-1 le plus récemment arrivé sur le marché (68).

Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Bydureon ®	Exénatide	2mg LP
Byetta ®	Exénatide	5µg - 10µg
Ozempic ®	Sémaglutide	0,25mg - 0,5mg - 1mg
Trulicity ®	Dulaglutide	0,75mg - 1,5mg
Victoza ®	Liraglutide	6mg/mL
Xultophy ®	Liraglutide + insuline dégludec	3,6mg/mL + 100 U/mL

Les analogues du GLP-1 ont comme caractéristique commune de se conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C avant leur utilisation. Il sont également tous sensible à la lumière, il est donc important de recapuchonner les stylos réutilisables après chaque utilisation afin de s'assurer que le produit contenu dans le stylo ne perde pas en efficacité. En ce qui concerne le Xultophy®, l'insuline dégludec comprise dans le dispositif impose des modalités de conservation maximum de 21 jours après ouverture avec une conservation préférentiellement au réfrigérateur. Cependant, le produit est également stable à une température de moins de 30°C après ouverture.

Les paramètres pharmacocinétiques de chaque molécules présentes dans cette classe thérapeutiques varient en fonction de la molécule mais également en fonction du procédé de libération. Les analogues du GLP-1 se présentent sous forme injectable par voie sous cutanée, l'absorption est variable selon la molécule et dépend de sa capacité de diffusion. Ce qui va varier est le temps que met la molécule à être absorbée et donc à entrer en action. Les voies d'élimination mais également les temps de demi-vie vont varier d'une molécule à l'autre. Sont présents dans le tableau ci-dessous un résumé de ces caractéristiques.

Nom commercial	Biodisponibilité	Concentration Max.	Métabolisation	Élimination	Conservation
Bydureon®	≈ 100%	Graduelle Equilibre ≈ 6 sem	Non métabolisé	Rénale par filtration glomérulaire sous forme inchangée ≈10 sem après arrêt du traitement	4 sem ≤ 30°C
Byetta®	≈ 100%	2h	Non métabolisé	Rénale par filtration glomérulaire sous forme inchangée T½ = 2,5h	30j ≤ 30°C
Ozempic®	89%	1 à 3j Equilibre ≈ 4 sem	Enzyme endopeptidase neutre	Urinaire 2/ Féciale 1/3 ≈ 5 sem après arrêt du traitement	6 sem ≤ 30°C
Trulicity®	0,75mg : 47% 1,5mg : 65%	48h	Voies cataboliques générales des protéines	Rénale sous forme dégradée T½ = 4,5j	14j ≤ 30°C
Victoza®	55%	8 à 12h	Voies cataboliques des protéines	Rénale ≈ 90% sous forme inchangée T½ = 13h	1 mois ≤ 30°C

En cas d'oubli de la dose hebdomadaire, celle-ci peut être prise si l'écart entre la prise et la prochaine dose est d'au moins 3 jours. C'est le cas pour le Byudureon®, l'Ozempic® ou le Trulicity®. Pour les doses bi-journalière ou journalière comme le Byetta® ou le Victoza®, si une prise est oubliée, il ne faut pas reprendre une dose mais attendre la prise suivante.

Les effets indésirables les plus courants retrouvés lors des traitement par analogues du GLP-1 sont les suivants :

- Troubles digestif :
  - Nausées, vomissements, diarrhées et/ou épisodes de constipation,
  - Une diminution de l'appétit et une perte de poids peuvent aussi survenir. Cet effet indésirable en particulier est régulièrement recherché chez les personnes diabétiques en situation de surcharge pondérale.
- Pancréatites et lithiases biliaires,
- Fatigue, céphalées, vertiges, asthénie,
- Troubles cutanés :
  - érythèmes au point d'injection, prurit plus généralisés ou plus rarement angio-œdème, éruption maculo-papuleuse, cellulite réversibles à l'arrêt du traitement ;
  - Cas rares mais graves de réaction anaphylactique
- Cas particulier de l'Ozempic : augmentation des risques de complication de rétinopathie diabétique et d'augmentation de la fréquence cardiaque.

La seule contre-indication applicable aux analogues du GLP-1 est l'hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients présent dans la formule du médicament. Par principe de précaution, cette famille thérapeutique est également contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été rapporté en association avec les analogues du GLP-1. La metformine et les sulfamides hypoglycémiant peuvent provoquer plus d'effet hypoglycémiant en association avec cette classe thérapeutique. A cause de leur action sur la vidange gastrique certaine association sont à surveiller sans pour autant nécessiter d'adaptation posologique :

- Warfarine : une surveillance accrue de l'INR est à prévoir,
- Statines : une surveillance accrue du taux de cholestérol est à prévoir,
- Digoxine, contraceptifs oraux : pas de différence cliniquement significative,

En cas de surdosage, des nausées, des vomissement et des diarrhées peuvent survenir accompagnés d'une sensation de vertige provenant d'une diminution rapide de la glycémie.

La prise en charge doit rester symptomatique et ne nécessite pas d'hospitalisation si les symptômes restent gérables par le patient.

<u>Conseils d'utilisation</u>	 1/semaine
<b>2 mg/semaine</b>	
Bydureon®	

<u>Conseils d'utilisation</u>	 1/semaine
<b>0,75 mg/sem → 1,5 mg/sem</b>	
Trulicity®	

<u>Conseils d'utilisation</u>	 Matin    ou  Midi    ou  Soir
<b>0,6 mg/j → 1,8 mg/j</b>	
Victoza®	

<u>Conseils d'utilisation</u>	 1/semaine
<b>0,25 mg/sem → 1 mg/sem</b>	
Ozempic®	

Conseils d'utilisation

 Avant

 Matin  Midi

10 µg/j → 20 µg/j

Byetta®

*Conseils d'utilisation 8 : Analogues du GLP-1*

## C) Les insulines

### 1. Méthode d'utilisation d'un stylo injecteur

Même si chaque stylo injecteur est différent, le fonctionnement général des dispositifs est le même. Il y a deux types de stylo injecteurs : les stylos préremplis et les stylos réutilisables. L'Omédit Centre met à disposition sur internet (69) un site explicatif pour s'assurer du bon usage des dispositifs d'auto-injection d'insuline. Ces conseils sont bien entendu applicables pour les dispositifs contenant des analogues du GLP-1.

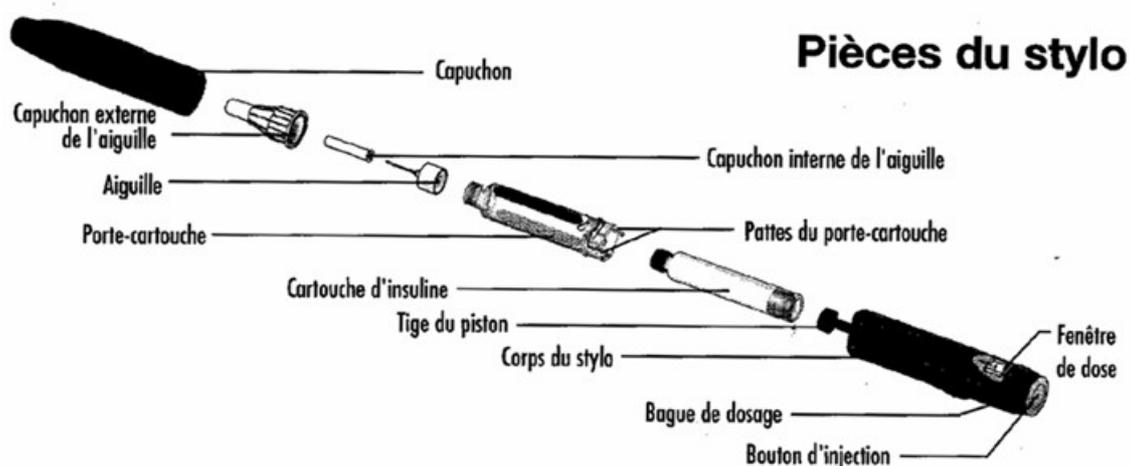


Figure 10 : Illustration des différentes pièces d'un stylo pour injection d'insuline

Dans un premier temps, il va falloir placer la cartouche de principe actif dans le dispositif d'injection si ce n'est pas un stylo prérempli. Pour ce faire on sépare le corps du stylo du porte cartouche et on insère la cartouche dans l'emplacement prévu à cet effet. Il faudra alors faire attention de bien refermer le dispositif.

Ensuite, il est nécessaire de placer une aiguille à l'extrémité du porte cartouche. Pour ce faire, il faut enlever le capuchon du stylo, prendre une aiguille neuve, enlever l'opercule en papier du dessous de l'aiguille, fixer l'aiguille au stylo en la clipsant ou en la vissant au dispositif. Toutes ces manœuvres sont à effectuer avec le capuchon externe de l'aiguille toujours en place sur l'aiguille pour éviter tout risque de piqûre. Les capuchon extérieur et intérieur de l'aiguille ne sont à enlever qu'au moment de l'injection. Il est préférable d'utiliser des aiguilles sécurisées car elle vont avoir un manchon qui va venir recouvrir l'aiguille en fin d'injection, évitant ainsi les risques de piqûre et la réutilisation de l'aiguille (70). Les aiguilles usagées sont à jeter dans des poubelles spéciales selon les pays ou dans des contenants rigides en plastique comme par exemple des bouteilles d'eau vides.

Le choix de l'aiguille va dépendre de la profondeur de l'hypoderme. Les injections sous cutanées doivent être réalisées dans l'hypoderme sans atteindre le tissu musculaire qui se trouve en moyenne à 14mm de la surface de la peau. Cependant, l'épaisseur de l'hypoderme peut différer selon la corpulence ou l'âge d'un patient. Les aiguilles les plus utilisées sont celles de 5mm et de 8mm, mais il existe également des aiguilles de 4mm, de 6mm et de 12,7mm. Pour les aiguilles de 4 et 5mm, il n'est pas nécessaire de réaliser un pli cutané avant l'injection. Cependant, plus l'aiguille est courte, plus il y a des risques de perte de produit lors du retrait de l'aiguille si le patient ne patiente pas 10 secondes avant de retirer l'aiguille de la zone d'injection comme recommandé. A partir de 6mm, il est nécessaire de réaliser un pli cutané avant l'injection pour éviter les risques d'injection du principe actif dans le muscle.

Une purge est nécessaire avant l'utilisation de tout nouveau stylo. Pour ce faire, une nouvelle aiguille est placée sur le stylo. La dose minimum accessible est choisie pour réaliser la purge. Après agitation (plus ou moins prononcée selon le principe actif) pour s'assurer de l'homogénéité de la solution et vérification de la limpidité de la solution par la fenêtre du porte cartouche prévue à cet effet, le stylo doit être maintenu à la verticale, aiguille vers le haut et la dose doit être délivrée dans le vide en appuyant sur le bouton d'injection. Il est possible de devoir appuyer à plusieurs reprises sur le bouton d'injection avant de voir une goutte sortir de l'aiguille. L'obtention de cette goutte permet d'assurer la fonctionnalité du stylo injecteur et donc l'administration de la totalité de la dose à chaque injection. Après cette opération, l'aiguille doit être jetée.

Pour les stylo à insuline, l'opération de purge est recommandée avant toutes les injections. Attention pour les stylos contenant des analogues du GLP-1, cette recommandation n'est pas applicable, la purge ne se fait alors qu'une fois par stylo.

Lors de l'administration de la dose, une nouvelle aiguille doit être fixée sur le bout du stylo injecteur. Le réglage de la dose à administrer se fait grâce à la bague de dosage. Le dosage choisi s'affiche dans la fenêtre de dose située juste au dessus du bouton d'injection. Le chiffre indiquant le dosage doit être bien centré dans la fenêtre d'affichage et doit, dans la plupart des cas, se situer sous la flèche indicative. La zone d'injection est choisie en fonction de la faisabilité pour la personne qui va s'auto-injecter. Les sites d'injections sont : le ventre, la face externe des cuisses et le haut des fesses. Pour des raisons de confort, il faut effectuer une rotation dans les zones d'injection afin de ne pas piquer toujours au même endroit. Les différentes zones d'injections peuvent être « découpées » en cadrans pour faciliter le changement d'endroit d'injection. Les différents cadrants doivent permettre des injections espacées d'au moins 1 cm afin de limiter les risques de lipohypertrophie (71).

Avant de placer l'aiguille dans la peau, il est toujours nécessaire d'homogénéiser la solution et de vérifier son homogénéité effective avant d'injecter. Une fois l'aiguille en place dans la peau, le bouton d'injection peut être poussé jusqu'au bout et le stylo doit rester en place durant 10 secondes. Il pourra ensuite être retiré et l'aiguille pourra être jetée sans être recapuchonnée. Si l'aiguille ne peut pas être jetée tout de suite dans une poubelle, il est

possible de recapuchonner précautionneusement l'aiguille et de refermer le capuchon du stylo. Dans ce cas, il reste impératif de changer l'aiguille avant la prochaine injection.

Une fiche récapitulative des étapes d'injection est disponible en annexe 1.

## 2. Insulines d'action rapide

Les insulines d'action rapide vont avoir une action hypoglycémiante rapide mais brève et permettent ainsi de réguler la glycémie post-prandiale chez les diabétiques insulino-dépendants. Elles vont être injectées 15 à 30 minutes avant la prise d'un repas (72) pour les insulines rapides et juste avant le repas (environ 5 minutes) pour les insulines ultra rapides (Fiasp®, Humalog®, Apidra®). Les temps de demi vie effectif des insulines est de l'ordre de 5 minutes, c'est pourquoi la demi-vie apparente sera utilisée pour décrire les insulines de synthèse.

Les posologies sont à adapter au patient et à sa glycémie (73). De nombreux facteurs sont à prendre en compte lors de l'initiation du traitement pour évaluer la posologie adéquate : l'âge, le poids, l'ancienneté du diabète, l'état des zones d'injection, l'alimentation, les habitudes de vie, l'activité physique et les autres pathologies chroniques ou intercurrentes du patient. Il faut donc que le patient soit capable de mesurer sa glycémie, mais également qu'il soit en mesure de comprendre et de réaliser des adaptations posologiques. Dans le cas où un patient ne serait pas en mesure de faire ces adaptations, il est possible pour les diabétiques de type 1 de recourir à l'aide d'un tiers (parents, soignants, infirmière) et pour les diabétiques de type 2 d'envisager une autre stratégie médicamenteuse ou également l'aide d'un tiers.

Les ajustement de doses se font préférentiellement par tranche de 10 % de la dose d'insuline (74). En dessous de 4 mmol/L ou 71 mg/dL la dose d'insuline doit être diminuée, au dessus de 6 mmol/L ou 108 mg/dL la dose d'insuline doit être augmentée.

En cas d'oubli de dose, la dose oubliée peut être prise dans les 20 minutes suivant l'oubli. Passé ce délai, le patient ne prend pas sa dose, procède à une surveillance accrue de sa glycémie et apporte une attention particulière au signes cliniques d'hyperglycémies qui pourraient survenir comme une sensation de soif, des envies fréquentes d'uriner des céphalées, des bourdonnements d'oreilles ou encore un malaise général (75).

### 2.1 Insuline asparte

Les insulines aspartes sont des insulines analogue de l'insuline humaine mais dont un acide aminé proline a été remplacé par un acide aspartique en position B28. Les insulines

aspartes sont produites grâce à un procédé d'ADN recombiné à l'aide de *Saccharomyces cerevisiae* (76) (77).

Les spécialités disponibles sur le marché sont les suivantes :

- Fiasp® 100UI/mL
- Novorapid® 100UI/mL

Ces deux spécialités sont disponibles sous forme de stylos préremplis, de cartouches pour stylo réutilisables ou pour pompe et de flacons. Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques principales des insulines aspartes.

Spécialité	Posologie	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie	Action max
Fiasp®	0,2 à 0,4 UI/kg/j	5 min	3 à 5 h	57 min	30 min à 1 h
NovoRapid®	0,5 à 1 UI/kg/j	10 min	3 à 5 h	57 min	1 à 3 h

## 2.2 Insuline humaine biogénétique

Les insulines humaines biogénétiques sont des insulines obtenues par technique d'ADN recombinante grâce à des cultures de *Saccharomyces cerevisiae* transformées par insertion d'un plasmide pour l'insuline humaine (65) (79) (80).

Les spécialités disponibles sur le marché sont les suivantes :

- Actrapid® 100UI/mL
- Insuman Rapid® 100UI/mL ; Insuman Infusat® 100UI/mL
- Unmuline Rapid® 100UI/mL

Afin de répondre aux habitudes de prise en charge des différents pays à travers le monde, ces insulines sont disponibles sous forme de stylos préremplis, de cartouches pour stylo ou pour pompe et de flacons. Le tableau ci-dessous reprends les caractéristiques principales des insulines humaines biogénétiques.

Spécialité	Posologie	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie	Action max
Actrapid®	0,7 à 1 UI/kg/j	30 min	8 h	5 min	1 à 3 h
	0,3 à 0,6 UI/kg/j DT2				
InsumanRapid®	0,5 à 1 UI/kg/j	30 min	7 à 9 h	4 à 6 min	1 à 4 h
UmulinRapid®	0,5 à 1 UI/kg/j	30 min	8 h	5 min	1 à 4 h

Il est à noter que même si la demi-vie des insulines humaines biogénétiques sont de l'ordre de la dizaine de minutes, cela ne reflète pas la durée de leur action métabolique.

### 2.3 Insuline lispro

Humalog® est la seule insuline rapide lispro présente sur le marché (81). Cette insuline est produite par technique d'ADN recombinante par la bactérie Escherichia Coli et présente une inversion d'un acide aminé lysine avec un acide aminé proline sur la chaîne B de l'insuline. Elle est disponibles sous forme de stylo prérempli, de cartouche pour stylo ou pour pompe et de flacon:

- Humalog® 100UI/mL
- Humalog KwikPen® 200UI/mL
- Humalog Junior KwikPen® 100UI/mL

Spécialité	Posologie	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie	Action max
Humalog®	0,5 à 1 UI/kg/j	15 min	2 à 5 h	NR	30 à 70 min

### 2.4 Insuline glulisine

L'insuline glulisine est produite à l'aide de la bactérie Escherichia Coli par technique d'ADN recombinant. Elle se distingue de l'insuline humaine par le remplacement d'un acide aminé asparagine par une lysine en position 3 de la chaîne B et par le remplacement d'un acide aminé lysine par de l'acide glutamique en position 29 de cette même chaîne B (82).

Apidra® est actuellement la seule insuline glulisine disponible sur le marché. Comme pour les autres insuline rapides, Apidra® est disponible en stylo prérempli, en cartouche pour stylo et pompe et en flacon. Les principales caractéristiques d'Apidra® sont reprise dans le tableau ci-dessous :

Spécialité	Posologie	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie	Action max
Apidra®	0,075 à 0,4 UI/kg/j	2 min	98 min	42 min	55 min

## 3. Insuline d'action intermédiaire

### 3.1 Insuline humaine biogénétique

Toutes les insulines d'action intermédiaire sont des insulines humaines biogénétiques (83) (80) (84). En fonction du laboratoire de production, la technique d'ADN recombinante servant à produire ces insulines repose sur des champignons ou des bactéries. Les insulines

d'action intermédiaire ont une durée d'action prolongée grâce au couplage à une protamine pour la forme NPH ou à une forte concentration de zinc pour les autres formes (85).

Elles vont permettre un contrôle prolongé de la glycémie sans pour autant couvrir entièrement les 24 heures d'une journée. Leur action est retardée comparativement aux insulines d'action rapide, ce qui retarde également leur pic maximal d'action. Si les risques d'hypoglycémie majeures sont plus limitées qu'avec les insulines d'action rapide, elles peuvent tout de même survenir de manière moins brutale mais plus prolongée. Ces insulines exposent aussi le patient à des risques d'hyperglycémie hyperosmolaire (principalement chez le diabétique de type 2) et d'acidocétose diabétique (principalement chez le diabétique de type 1) plus importants (86).

Les adaptations posologiques ont des conséquences moins immédiates qu'avec les insulines d'action rapide. Pour adapter les posologies d'une insuline intermédiaire chez un patient, l'avis d'un médecin est nécessaire.

Ces spécialités sont disponibles sous forme de stylo pré-remplis, de cartouches pour stylo ou de flacon afin de répondre aux habitudes thérapeutiques des différents pays.

Le tableau ci-dessous reprend les principales caractéristiques des insulines d'action intermédiaires :

- Umuline NPH 100UI/mL
- Insulatard 100UI/mL
- Insuman basal 100UI/mL

Spécialité	Posologie	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie	Action max
Umuline NPH®	0,5 à 1 UI/kg/j	1 à 2 h	10 à 16 h	4 à 6 min	3 à 6 h
Insulatard®	0,3 à 1 UI/kg/j	1 h 30	24 h	4 à 6 min	4 à 12 h
Insuman Basal®	0,5 à 1 UI/kg/j	45 à 60 min	11 à 20 h	4 à 6 min	3 à 4 h

#### 4. Insuline d'action lente

Les insulines d'action lente permettent un contrôle de la glycémie tout au long de la journée. Contrairement aux insulines d'action rapide, il n'est pas nécessaire de les injecter au juste avant le repas car leur libération est effective tout au long de la journée. En effet, la libération se fait grâce à un effet réservoir, après l'injection le principe actif va rester en sous-cutané et sera alors absorbé lentement par l'organisme. Ces insulines permettent un contrôle prolongé de la glycémie et ne demandent qu'une à deux injections par jour toujours à la même heure, selon le type d'insuline d'action lente choisi.

Les posologies d'initiation vont être personne dépendante avec une moyenne de 10UI par jour. Selon le type d'insuline choisie par le prescripteur les posologies peuvent varier. Il est à noter que les différentes insulines d'une même famille ne sont pas interchangeables entre elles et que leurs posologies ne peuvent pas être directement transposées d'une insuline à l'autre. C'est entre autre le cas pour les insulines du groupe glargine.

Les ajustement de dose se font en fonction des résultats quotidiens de glycémie capillaire à jeûn. Un tableau disponible pour le Levemir® reprenant les modifications de dose à apporter en fonction des résultat de l'auto-mesure sont applicables également pour les autres insulines (87).

**Recommandations pour l'ajustement de la dose pour les diabètes de type 2 de l'adulte :**

Moyenne des auto-contrôles glycémiques avant le petit-déjeuner	Adaptation de la dose de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 unités
9,1–10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 unités
8,1–9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 unités
7,1–8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 unités
6,1–7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 unités
4,1–6,0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Pas de modification de la dose (cible)
Si un seul résultat de l'auto-contrôle glycémique est :	
3,1–4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 unités
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	- 4 unités

Figure 11 : unités de dose à ajouter ou à soustraire en fonction de la glycémie pour une insuline lente (87)

En cas d'oubli d'injection, l'injection d'une double dose n'est jamais indiquée. Selon les insulines, un retard plus ou moins conséquent sera toléré.

4.1 Insuline dégludec

L'insuline dégludec est obtenue par technique d'ADN recombinante à partir de *Saccharomyces Cerevisiae* suivi de modifications chimiques afin de supprimer la thréonine en B10 et d'ajouter une chaîne latérale d'acide glutamique et d'un acide gras à 16 carbones en B29 (88) (89). Cette insuline va former des multi-hexamères solubles après injection en sous-cutanée ce qui va entraîner la création de dépôts à absorption lente et continue par l'organisme. C'est la seule insuline qualifiée d'ultra-lente disponible sur le marché :

- Trésiba® 100UI/mL

Elle est disponible sous forme de stylo pré-rempli en 100 ou 200UI/mL et sous forme de cartouche en 100UI/mL.

Étant donné sa durée d'action, Trésiba® nécessite un délai de 8 heures minimum entre deux injections afin d'éviter un surdosage qui peut donner lieu à une hypoglycémie. Les principales caractéristiques pharmacologiques sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Spécialité	Dosages	Durée d'action	Demi-vie	Etat d'équilibre
Tresiba®	100 UI/mL 200UI/mL	>42h	25h	2 à 3 jours

#### 4.2 Insuline détémir

L'insuline détémir est obtenue par technique d'ADN recombinante à partir de *Saccharolyces Cerevisiae*. Les modifications vont être réalisées sur la chaîne B de l'insuline avec une suppression de la thréonine en B30 et un ajout d'une chaîne latérale d'acide gras à 14 carbones en B29 (87) (90). Cela va permettre une forte association entre les molécules d'insuline détémir au niveau du site d'injection et une liaison à l'albumine par l'intermédiaire de la chaîne d'acide gras. La seule insuline appartenant à cette famille actuellement disponibles sur le marché est la suivante :

- Lévémir® 100UI/mL

Il est à noter que des hypoalbuminémie sévère mais rare peuvent survenir avec cette insuline. Il faudra donc surveiller les patients les plus à risques via un contrôle sanguin.

Lévémir existe sous forme de stylo pré-rempli ou de cartouche. Toutes les formes disponibles sont dosée à 100UI/mL. Les principales caractéristiques pharmacologiques sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Dosages	Biodisponibilité	Durée d'action	Demi-vie	Etat d'équilibre	Action max
Levemir®	100 UI/mL	60%	14 à 24 h	5 à 7 h	2 à 3 administrations	3 à 4 h

#### 4.3 Insulines glargine

Les insulines glargines sont obtenues par technique d'ADN recombinante via *Escherichia Coli*. Deux arginines sont ajoutées à la fin de la chaîne B et l'arginine en A21 est remplacée par une glycine (91) (92) (93). Les insulines glargines sont solubles à pH4 mais peu soluble à pH neutre ce qui va induire la formation de micro-précipités et donc permettre une absorption lente et continue. Une fois absorbées, les insulines glargines vont être métabolisées en deux métabolites actifs : M1 qui est le métabolites principal et M2. Ce sont ces métabolites qui sont responsable de l'effet pharmacologique des insulines glargines.

Trois spécialités sont disponibles sur le marché :

- Abasaglar® 100UI/ml
- Lantus® 100UI/ml

- Toujeo® 300UI/ml

En cas d'oubli ou de besoin d'avancer une injection un délai de 3h est acceptable sans entraîner de surdosage cliniquement significatif. Seule la spécialité Toujeo® a été soumise à des essais sur les oublis de doses.

Abasaglar® est disponible en cartouche et nouvellement en stylo pré-rempli, Lantus® est disponible en cartouche en stylo pré-rempli et en flacon et Toujeo® n'est disponible qu'en stylo pré-rempli. Les principales caractéristiques pharmacologiques sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Dosage	Durée d'action	Demi-vie	Etat d'équilibre	Action max
Abasaglar®	100U/mL	>24h	Quelques minutes → métabolites M1 et M2	2 à 4j	2 à 6h
Lantus®	100U/mL	>24h	Quelques minutes → métabolites M1 et M2	2 à 4j	2 à 6h
Toujeo®	300U/mL	>30h	Quelques minutes → métabolites M1 et M2	3 à 4j	0 à 2h

## 5. Insuline d'action mixte

Toutes les insulines d'action mixte sont un mélange dans un même contenant d'une insuline d'action rapide et d'une insuline d'action intermédiaire (84) (94) (81) (95). Elles vont permettre au patient d'avoir une action directe sur la glycémie avant un repas et une action prolongée.

Ce sont des insulines à injecter en sous-cutanée une à deux fois par jour 10 à 30 minutes avant le repas selon le type d'insuline mixte utilisée. Elle permettent ainsi une simplification des schémas de prise comparé à la prise combiné de plusieurs insulines à durée et rapidité d'action différentes.

Il existe trois familles d'insulines mixtes reprenant les caractéristiques des insulines contenues dans les mélanges. Les principales caractéristiques de ces insulines sont décrites dans le tableau ci-après.

Spécialité	Dosages	Type d'insuline	Formes	Début d'action	Effet max	Durée d'action
Umuline Profil®	30/70 UI/mL	Humaine biogénétique	Flacon Cartouche Stylo prérempli	30 min	2 à 8 h	Max 24 h
Mixtard®	30/70 UI/mL	Humaine biogénétique	Flacon Cartouche Stylo prérempli	30 min	2 à 8 h	Max 24 h
Humalog Mix®	25/75 UI/mL 50/50 UI/mL	Lispro	Flacon Cartouche Stylo prérempli	15 min	2 à 6 h	≈ 15 h
NovoMix®	30/70 UI/mL 50/50 UI/mL 70/30 UI/mL	Aspartate	Cartouche Stylo prérempli	10 à 20 min	1 à 4 h	14 à 24 h

## 6. Indications et contre-indications communes à toutes les insulines

### 6.1 Règles de conservation

Les produits à base d'insulines sont des médicaments soumis à la chaîne du froid. De la production, jusqu'à la délivrance du produit au patient, l'insuline doit être conservée entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière. Pour la plupart des insulines la conservation en cours d'utilisation se fait à une température inférieure à 25°C pendant 4 semaines. Pour certaines insulines la température et la durée de conservation en dehors du frigo peut être plus élevée. Si une insuline est congelée, elle ne pourra plus être utilisée.

Il est important de noter que tout produit à base d'insuline doit être incolore, si ce n'est pas le cas après remise en suspension de la solution l'injection du produit ne doit pas être faite. Cependant, toutes les insulines n'ont pas forcément un aspect limpide, certaines insulines vont être trouble à cause de leur forme galénique. C'est notamment le cas des insulines d'action mixte.

Selon la vitesse d'action des différentes insulines, certains sites d'injection sont plus recommandés que d'autres (96). Pour les insulines d'action rapide et les insulines mixtes une injection dans l'abdomen permet une absorption plus rapide du produit, pour les insulines intermédiaires et les insulines d'action lente une injection dans la cuisse ou dans la fesse est préférable afin d'obtenir une absorption plus lente du produit injecté.

### 6.2 Effets indésirables

Une hypoglycémie peut être observée suite à l'injection de toutes les insulines. Une hypoglycémie peut survenir en cas d'injection d'une dose trop importante mais également si un changement physiologique, pathologique ou comportementale survient. Les insulines d'action rapide vont entraîner une hypoglycémie plus rapidement mais de manière moins intense, contrairement aux insulines d'action longues qui vont entraîner une hypoglycémie avec un délai plus long mais cette hypoglycémie sera plus compliquée à contrer par une prise en charge clinique. Les insulines d'action intermédiaires et les insulines mixtes peuvent entraîner une hypoglycémie variable selon la personne et le produit.

Les réactions cutanées locales sont souvent observées suite à l'injection d'insulines. Elles peuvent se manifester par des rougeurs, des démangeaisons, un inconfort ou un relief au niveau sous-cutané. Ces réactions sont généralement passagères. Toutefois, en présence de signes de gravité ou si les signes ne disparaissent pas en quelques semaines, cela peut signifier une allergie à un des composants de l'insuline, ce qui est une contre indication à son utilisation. Dans de rares cas des lipodystrophies cutanées peuvent être observées aux

alentours des points d'injection. Il est donc indispensable de rappeler au patient de changer de point d'injection après chaque injection pour limiter au maximum la survenue de cet effet indésirable.

Des réactions allergiques systémiques peuvent survenir suite à l'utilisation d'insuline mais restent très rares. La formation d'anti-corps anti insuline est également possible avec les insulines injectables et entraînent une fluctuation de la glycémie qui se traduit généralement par une augmentation des besoins en insuline.

L'insuline de synthèse étant une protéine, elle peut donner lieu à la formation d'anticorps anti-insuline. Ces anticorps vont principalement induire un dérèglement du contrôle glycémique. Dans ce cas, un changement d'insuline est possible avec une adaptation de dose.

Une prise de poids est possible sous insuline. Elle est due au caractère anabolisant des insulines. Cependant, elle reste généralement modérée et contrôlable par une adaptation de l'alimentation.

Toutes les insulines sont à risque d'entraîner des hypokaliémies par passage facilité du potassium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire.

## 7. Nouveautés concernant les insulines

Une des principales limites pour les patients vis-à-vis de l'insulinothérapie est le fait de devoir se piquer de manière quotidienne, voir pluri-quotidienne. Ce geste, bien que très peu douloureux et peu chronophage, reste stigmatisant et parfois effrayant pour les patients. Beaucoup de patients actifs ne souhaitent pas que leur entourage soit au courant de leurs pathologies, c'est en particulier vrai dans le domaine professionnel. Or, l'action de se piquer avant chaque repas ou à heure fixe pour les insulines basales ne passe pas inaperçu. Bien que les stylos injecteurs soient de plus en plus discrets, il est souvent nécessaire pour le patient de mesurer sa glycémie avant l'injection. De plus, il faut pouvoir éliminer les déchets piquants et en contact avec le sang.

Pour régler ce problème qui est un frein majeur à l'observance, des recherches sont en cours sur des insulines à injection hebdomadaires. Actuellement, trois types de modification de l'insuline sont en cours d'évaluation (97) :

- L'acylation en C20 qui permettrait une liaison à l'albumine plus forte et une libération plus prolongée que pour les insulines d'action lente. Ce type d'insuline appelé insuline Icodec est actuellement en phase 2.
- La fusion avec un domaine Fc d'immunoglobuline G qui permettrait une absorption de l'insuline au niveau lymphatique et une libération à pH neutre au niveau du sérum. Ce

type de couplage dérivé des immunoglobuline humaines comporte peu de risque immunogène et permettrait le couplage de l'insuline ainsi formulé avec d'autre molécule, notamment les analogues du GLP-1. On retrouve déjà ce type d'association dans la spécialité XULTOPHY entre une insuline dégludec et le liraglutide, mais l'injection de ce traitement doit se faire quotidiennement. Ce type d'insuline appelée BIF soit Basal Insulin Fc est actuellement en phase 2.

- La PEGylation qui entraînerai un retard d'absorption par augmentation de la taille de l'insuline et diminution de la clairance rénale. Actuellement, ce type de modification n'a pas été retenu suite aux essais de phases 1.

Cependant, le développement d'une insulinothérapie hebdomadaire et non quotidienne soulève quelques questions. Premièrement, qu'en est-il du suivi de la glycémie, et a fortiori de la glycémie capillaire ou interstitielle. En effet, un des principal intérêt du suivi de la glycémie par le patient est de pouvoir adapter ses doses d'insuline à injecter. Or dans le cas d'une injection hebdomadaire, un suivi quotidien pourrait perdre en pertinence. Ensuite, les besoins en insuline ne sont pas forcément les mêmes d'un jour à l'autre. Comment adapter un traitement hebdomadaire à d'éventuels modifications ponctuelles des habitudes de vie ? De plus, avec une insuline ayant une telle durée de vie, comment faire pour gérer les hypoglycémies, les erreurs de doses, le surdosage ?

Avec le passage des différentes phases de recherche clinique, ces question pourraient trouver des réponse dans un futur proche.

## Partie 2 : Le diabète dans le monde

### I. La France

#### A. Epidémiologie

##### 1. État des lieux : Les Hauts de France et le diabète

Les dernières données épidémiologiques datant de l'année 2016 montrent que le Nord de la France n'est pas le meilleur des élèves en ce qui concerne le diabète. En effet on compte 143912 patients résidant dans le Nord ayant reçu une délivrance d'antidiabétiques oraux et/ou d'analogues du GLP-1 et/ou d'insuline à au moins 3 dates différentes au cours de l'année. Ces chiffres ont été recueilli par le Système National des Données de Santé. Ce dernier rapport s'attarde également sur les complications auxquelles recensées par les patients sous traitements antidiabétiques. Encore une fois, les Hauts de France se voient décerner le triste second prix pour la région dont le taux d'incidence d'amputation des membres inférieur est le plus élevé, juste derrière la Martinique. Il en va de même pour les plaies du pied. Les Hauts de France comptent aussi un des plus grands nombre d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients diabétique. Pour ce qui est des infarctus du myocarde transmural ou des complications rénales, les Hauts de France ont un taux d'incidence de ces complications dans la moyenne Française.

#### **Hauts de France : taux d'incidence des complications liées au diabète en 2016**

- 301 / 100 000 → Amputation d'un membre inférieur
- 957 / 100 000 → Plaie du pied
- 237 / 100 000 → Infarctus du myocarde transmural
- 542 / 100 000 → Accident vasculaire cérébral
- 121 / 100 000 → Dialyse ou greffe rénale

*Figure 12 : taux d'incidence des complication liées au diabète en 2016 dans les Hauts de France*

Au niveau national, selon ces mêmes données et en gardant les mêmes critères de sélection, 3221022 patients se sont vu délivrer des médicaments pour le traitement du diabète, ce qui représente 5 % de la population Française. (98)

## 2.

## ENTRED

Les recommandations en place en France pour la prise en charge du diabète de type 2 prennent en compte les résultats de l'étude épidémiologique ENTRED (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) 2007-2010. Cette étude fait suite à l'étude ENTRED 2001-2003. ENTRED 3 lancé en 2019 répond à un besoin d'actualisation des connaissances scientifiques en ce qui concerne le diabète. (99)

Ces études ont été menées sous la direction de l'Institut de Veille Sanitaire en partenariat avec la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), le RSI (Régime Social des Indépendants), l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) et la HAS (Haute autorité de Santé). Bien que ces études décrivent aussi bien l'épidémiologie du diabète de type 1 ou de type 2, nous allons nous focaliser sur le diabète de type 2.

L'étude ENTRED 2007-2010 a pour objectif de décrire l'état de santé, le parcours de soins, la qualité des soins, les démarches éducatives, le vécu, les besoins en matière d'information ou d'éducation, la qualité de vie, les caractéristiques socio-économiques et le coût global des personnes diabétiques, mais également d'identifier les attentes, les besoins, les modalités d'information, d'éducation et le niveau de satisfaction des médecins sur la prise en charge de leurs patients diabétiques. La méthodologie utilisée pour la deuxième étude ENTRED est similaire à la première afin d'obtenir des données comparables. Cependant, des améliorations ont été apportées à la deuxième version de l'étude. En effet, dans la première version de l'étude seuls 36 % des patients diabétiques avaient répondu au questionnaire détaillé sur leur pathologie ce qui constitue un biais d'analyse non négligeable. De plus, entre les deux études la prise en charge du diabète est entrée dans le système de remboursement applicables aux patients sous ALD. La deuxième version de l'étude a également inclus les résidents d'outre-mer, ce qui a considérablement modifié les données épidémiologiques obtenues. La limite principale de l'étude ENTRED est qu'elle ne prend en compte que les patients adultes ayant bénéficié d'au moins 3 remboursements par l'assurance maladie d'antidiabétique oral ou d'insuline au cours des 12 mois précédant l'enquête. Elle ne prend donc pas en compte les patients diabétiques suivant les règles hygiéno-diététiques afin d'équilibrer leur diabète ou encore les patients non observants. (15)

Les 8926 adultes diabétiques inclus dans l'étude ont été sélectionnés aléatoirement par tirage au sort dans le but de refléter le mieux possible la situation dans la population générale. C'est à partir de ces patients qu'ont été inclus les médecins traitants correspondants. Sur les 8926 adultes de l'étude 57 % ont répondu de manière téléphonique ou postale. Il ressort de cette étude un profil « type » de patients diabétique de type 2.

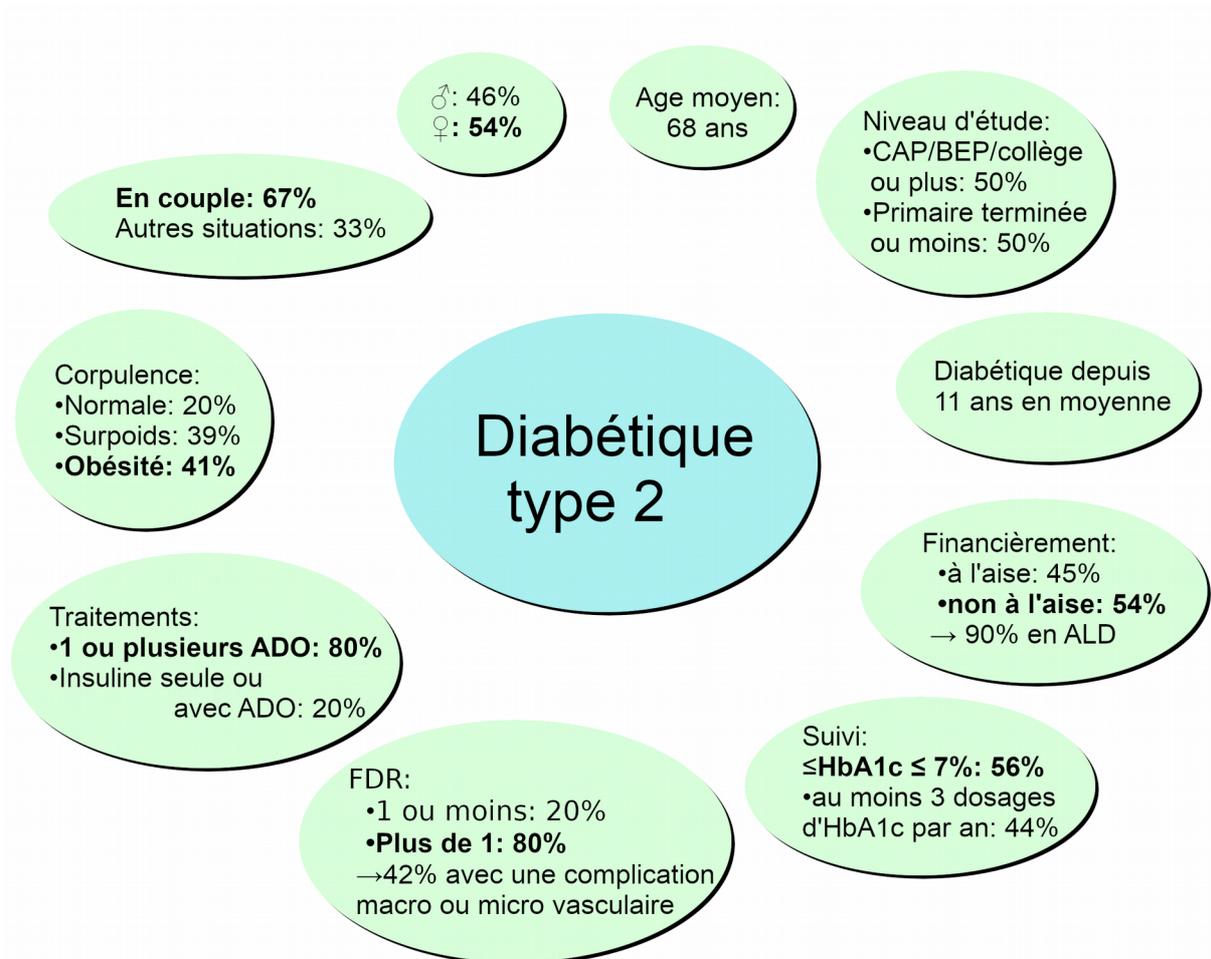


Figure 13 : Caractéristiques les plus communes du diabétiques de type 2

En ce qui concerne la prise en charge des diabétiques de type 2, l'étude ENTRED met en lumière une donnée essentielle: 40 % des diabétiques de type 2 ayant répondu au questionnaire n'ont jamais reçus de support écrit pour adapter leur régime alimentaire. Or, la première étape de la prise en charge du diabète de type 2 selon les recommandation de la HAS est une adaptation du régime alimentaire avant même la prise en charge pharmacologique de la pathologie. Au total 45 % des personnes diabétiques de type 2 interrogées ne se sentent pas tout à fait capable d'adapter leur alimentation à leur pathologie.

Par ailleurs 41 % des personnes diabétiques de type 2 interrogées sont en situation d'obésité, seul 46 % des personnes de l'étude se sentent tout à fait capable d'adapter leur activité physique à leur condition de santé suite aux conseils qu'ils ont reçus. Cette donnée couplée aux statistiques en rapport avec le régime alimentaire met en avant le fait que la prise en charge du diabète n'est pas encore optimale pour les personnes atteintes d'obésité.

Cette lacune informationnelle se retrouve également à travers une autre donnée statistique : seul 17 % des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu au questionnaire de l'étude déclarent avoir bénéficié d'un complément éducatif à leur pathologie durant les 12 derniers mois. De plus, sur ces 17 % de réponses positives, seul 46 % déclarent que les entretiens réalisés ont tout à fait répondu à leurs attentes. Cette donnée épidémiologique

laisse transparaître un défaut dans la prise en charge individualisée, hors médicamenteuse, des patients. Pour 42 % des personnes interrogées la mise en pratique des recommandations reçues concernant leur diabète est au mieux gênantes mais acceptables, et 8 % n'ont pas reçu de conseils du tout.

Toutefois, il est important de mettre en avant un manque de volonté des patients dans la participation au suivi de leur pathologie. Seul 28 % des personnes diabétiques de type 2 interrogées souhaitent participer à des entretiens individuels approfondis, 11 % souhaitent participer à des séances collectives et 12 % souhaite recevoir un accompagnement téléphonique. Au cours de l'année prise en compte pour l'étude, 26 % des interrogés déclarent avoir changé certaines choses pour leur santé dans leurs habitudes quotidiennes. Pour les 74 % autres 46 % estiment ne pas avoir besoin de changer leurs habitudes.

Aussi, on peut observer grâce à l'étude ENTRED 2007 que la population Française est beaucoup plus à l'aise avec la prise de médicaments qu'avec un accompagnement non médicamenteux. 87 % des personnes diabétiques de type 2 se sentent capables de gérer leur prise de médicaments seules ou avec l'aide de leur entourage et 65 % d'entre elles s'estiment en mesure de réaliser la surveillance de leur diabète.

### 3. Scores déterminant les fragilités des patients diabétiques et pré-diabétiques

#### 3.1 Score EPICES : évaluation de la précarité du patient

La situation financière des personnes diabétiques peut également grandement influencer la prise en charge optimale de leur pathologie. Bien que les antidiabétiques soient pris en charge à 100 % par la sécurité sociale, un régime alimentaire équilibré et la pratique régulière d'une activité physique peuvent être en dehors du budget des individus en situation de précarité. La HAS propose l'utilisation du score EPICES pour déterminer si le patient est en situation de précarité ou non (100). Si cet indice est supérieur à 30, la personne répondant au test est considérée comme étant en situation de précarité. Le test à une valeur de départ avec un score de 75,14 - plus le patient se rapproche de 0 moins sa situation est précaire, un score de 100 étant le maximum.

Le tableau ci-après reprend les questions à poser au patient pour déterminer ce score. Généralement ce score est déterminé par le médecin traitant du patient mais il peut tout à fait être réalisé en pharmacie d'officine avec l'accord du patient.

Questions	Réponse aux questions	
	Oui	Non
1. Rencontrez-vous parfois un travailleur social ?	10,06	0
2. Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?	-11,83	0
3. Vivez-vous en couple ?	-8,28	0
4. Êtes-vous propriétaire de votre logement ?	-8,28	0
5. Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF, etc.) ?	14,80	0
6. Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	-6,51	0
7. Êtes-vous allé(e) au spectacle au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
8. Êtes-vous parti(e) en vacances au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
9. Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ?	-9,47	0
10. En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?	-9,47	0
11. En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ?	-7,10	0
<b>Constante</b>	<b>75,14</b>	<b>-</b>
Calcul du score : chaque coefficient est ajouté à la constante si la réponse à la question est oui.		

Figure 14 : Tableau d'évaluation du score de précarité EPICES

### 3.2 Test FINDRISK et autres tests : évaluation du risque de développer un diabète

Pour repérer les individus à risque de développer un diabète, la HAS recommande la réalisation du test FINDRISK (100). Ce test se présente sous la forme d'un questionnaire à poser au patient. C'est un test facile à prendre en main et rapide d'utilisation. Il peut être utilisé directement à l'officine avec l'accord du patient. Cependant, il est préférable de ne pas procéder à ce test directement au comptoir car des mesures sont à prendre et tous les patients ne sont pas à l'aise avec l'idée de parler de leur poids et de leurs antécédents médicaux dans un lieu ouvert. Cela permettra de rediriger le patient vers son médecin traitant si le score obtenu est élevé. L'anamnèse et les antécédents de la personnes se prêtant au questionnaire vont permettre de poser un score : plus ce score est élevé, plus la personne est à risque de développer un diabète dans les 10 prochaines années. La HAS propose un tableau se présentant sous cette forme :

Critère		Valeur du critère	Critère		Valeur du critère
Âge	Moins de 45 ans	0	Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	< 25	0
	45-54 ans	2		25-30	1
	55-64 ans	3		> 30	3
	Plus de 64 ans	4			
Tour de taille (cm)* Hommes	< 94	0	Tour de taille (cm)* Femmes	< 80	0
	94-102	3		80-88	3
	> 102	4		>88	4
Activités physique (30 min/j)	Oui	0	Part des légumes verts dans l'alimentation	Non	2
	Non	2		Tous les jours	0
					Pas tous les jours
ATCD de traitement anti-HTA	Non	0	ATCD de glycémie supérieure à la normale	Non	0
	Oui	2			
ATCD familial de diabète	Non	0		Oui	5
	Oui (grands parents, tante, oncle, cousins)	3			
<b>Calcul du score de risque de diabète dans les 10 ans</b>					
→ somme = 7 ; risque faible (= 1 %) → 1 personne sur 100 développera un diabète.					
→ somme = 7-11 ; risque légèrement élevé (= 4 %) → 1 personne sur 25 développera un diabète.					
→ somme = 12-14 ; risque modéré (= 17 %) → 1 personne sur 6 développera un diabète.					
→ somme = 15-20 ; risque élevé (= 33 %) → 1 personne sur 3 développera un diabète.					
→ somme > 20 ; risque très élevé (= 50 %) → 1 personne sur 2 développera un diabète.					
* mesuré sous les côtes, au niveau du nombril ; ATCD = Antécédent ; HTA = Hypertension artérielle.					

Figure 15 : Tableau d'évaluation des risques de développer un diabète dans les 10 ans

Depuis la publication de ce test en 2003, d'autres test ont été mis au point dans différents pays. En 2014, The Lancet Diabetes & Endocrinology publiait une proposition de neuf modèles valides de test (dont le FINDRISK en version complète et en version concise, ainsi que le score ARIC sorti en 2005 ainsi que sa version actualisée sortie en 2009) non invasifs ayant pour but d'évaluer le risque de survenu du diabète (101). Tous ces test résultent d'études menées à travers le monde. Ci-dessous la liste des tests en questions ainsi que leur année de parution :

- FINDRISK Full, 2003
- FINDRISK concise, 2003
- ARIC, 2005
- Framingham personal, 2007
- Cambridge, 2008
- DESIR, 2008
- ARIC, 2009
- QD Score, 2009
- KORA S4/F4, 2010
- AUSDRISK, 2010
- DpoRT, 2010

## **B. Dernières Guidelines Française**

### **1. Conditions de la mise en place des Recommandations pour la bonne pratique clinique**

La HAS a élaboré un guide méthodologique des recommandations pour la pratique clinique en décembre 2010 et mis à jour en Mars 2016 (102). Ce guide répond à la mission de la HAS « d'élaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines, sans préjudice des mesures prises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans le cadre de ses missions de sécurité sanitaire » (103).

Il ressort de ce guide deux méthodes principales de mise en place des recommandations : les recommandations pour la pratique clinique (RPC) et les recommandations par consensus formalisé (RCF).

La méthode RPC est la méthode préférentiellement préconisée par la HAS pour élaborer les recommandations de pratiques cliniques. Cependant cette méthode est difficilement applicable lorsqu'il y a absence ou insuffisance de littérature à fort niveau de preuve apportant une réponse spécifique à la question posée, lorsque le thème ne correspond pas à une situation clinique facilement identifiable ou lorsqu'il y a controverse parmi les scientifiques compétents. Si au moins deux des situations citées ci-dessus concernent le cas sur lequel il y a nécessité de rédiger une recommandation, la méthode RCF peut-être utilisée. La transparence et l'indépendance sont prioritaires dans l'élaboration des recommandations.

L'élaboration d'une RBP fait suite à la nécessité de répondre à une question posée dans un domaine précis par des professionnels ou des usagés. Elle va être sous la responsabilité d'un chef de projet mandaté par la HAS. Il est alors du rôle de la HAS de mettre en place une phase de cadrage qui va permettre de préciser les objectifs et de déterminer la méthode d'élaboration de la RBP (RPC ou RCF). La phase de cadrage est suivie par une phase de revue systématique de la littérature avec un prise en compte des différents niveaux de preuves qui va donner lieu à une phase de rédaction. S'en suivra une phase de lecture et une phase de finalisation qui donnera lieu à la validation puis à la diffusion de la RPC.

Les différents groupes de travail sont constitués de professionnels de santé reconnus pour leurs compétences cliniques et scientifiques sur le sujet dont il est question, mais également de représentants des patients et des usagers. Afin de permettre une représentativité optimale de la population, les personnes constituant les groupes de travail doivent si possible, faire partie de zones géographiques et de courants de pensée scientifiques différents.

Il est à noter que les recommandations ne dispensent pas le praticien clinique d'un jugement médical adapté au patient.

## 2. Contenu des Guidelines

Actuellement, les dernières recommandations de la HAS sur la prise en charge du diabète sont fondées sur des avis d'experts : en accord avec la gradation fournie par la HAS, ce n'est pas un niveau de preuve optimal. Le tableau ci-après reprend les niveaux de preuve de A pour les plus hauts niveaux de preuve à C pour les plus faibles. Le fait que les recommandations sur la prise en charge du diabète et notamment du diabète de type 2 n'entrent pas dans ce tableau ne veut pas dire que les recommandations ne sont pas à prendre en compte. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires dans ce genre de cas.

### Gradation des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p><b>Niveau 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de forte puissance.</li> <li>• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés.</li> <li>• Analyse de décision basée sur des études bien menées.</li> </ul>	<p><b>A</b></p> <p>Preuve scientifique établie.</p>
<p><b>Niveau 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de faible puissance.</li> <li>• Études comparatives non randomisées bien menées.</li> <li>• Études de cohorte.</li> </ul>	<p><b>B</b></p> <p>Présomption scientifique.</p>
<p><b>Niveau 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études cas-témoins.</li> </ul>	<p><b>C</b></p> <p>Faible niveau de preuve.</p>
<p><b>Niveau 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études comparatives comportant des biais importants.</li> <li>• Études rétrospectives.</li> <li>• Séries de cas.</li> </ul>	

Figure 16 : Tableau de gradation des recommandations par niveau de preuve scientifique (102)

En 2019, les études complémentaires sur les différents traitements du diabète de type 2 et les études de morbi-mortalités associées ont été réalisées notamment en Amérique du Nord,

ce qui laisse espérer qu'un nouveau groupe de travail sera mandaté par la HAS afin de mettre à jour les recommandations de bonne pratique clinique.

Dans les recommandations de la HAS datant de janvier 2013 (104) il est spécifié que : « La stratégie recommandée en première intention pour chaque étape de traitement (metformine en monothérapie, metformine + sulfamide hypoglycémiant en bithérapie, trithérapie comprenant au moins metformine + sulfamide hypoglycémiant) est la stratégie la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important. ». Il faut par ailleurs prendre en compte le fait que ces recommandations, encore appliquées aujourd'hui en France, ont été mises en place malgré l'absence de données bibliographiques sur la comparaison directe des différentes stratégies thérapeutiques. Ce qui implique que ces recommandations ne répondent pas à un critère d'efficience. En effet, si le critère économique est facilement identifiable et pris en compte, les connaissances purement scientifique restent incomplètes. Les informations présente sur le site Vidal Recos sont mise à jour régulièrement mais se basent toujours sur la recommandation de 2013 de la HAS.

Il y a deux cas de figure dans la population générale atteinte de diabète de type 2 : le cas général et le cas où le patient est intolérant aux molécules délivrées en première intention.

En cas de bonne tolérance pour l'ensemble des traitements, la metformine est proposée en première intention lorsque les règles hygiéno-diététiques bien conduite durant au moins 3 mois n'ont pas permises d'atteindre les objectifs glycémiques. C'est à dire une HbA1c  $\leq 7\%$  dans la plupart des cas et/ou une glycémie à jeun inférieure à 1,26g/L ou 7mmol/L.

### 2.1 L'étude LEADER

Dernièrement, l'étude LEADER multicentrique réalisée en double aveugle et comparative à un placebo menée dans dans 32 pays participant a montré un bénéfice du liraglutide sur les risques cardio-vasculaires (105). Cette étude a également montré un bénéfice du traitement versus placebo sur la mortalité générale non uniquement liée aux événements cardio-vasculaires. Les cas de pancréatite étaient de survenue similaire dans le groupe traité et dans le groupe placebo. Cependant, l'avis du 5 décembre 2018 de la commission de transparence de la HAS est en désaccord avec les résultat de l'étude et « considère que les résultats de l'étude de tolérance LEADER ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions », à savoir un SMR mineur pour le liraglutide en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant pour les patient avec un IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$  et ne reconnaît aucune autre place d'un analogue du GLP-1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (106).

Les différentes stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS sont reprises dans les arbres décisionnels ci-dessous.

## 2.2 Cas général

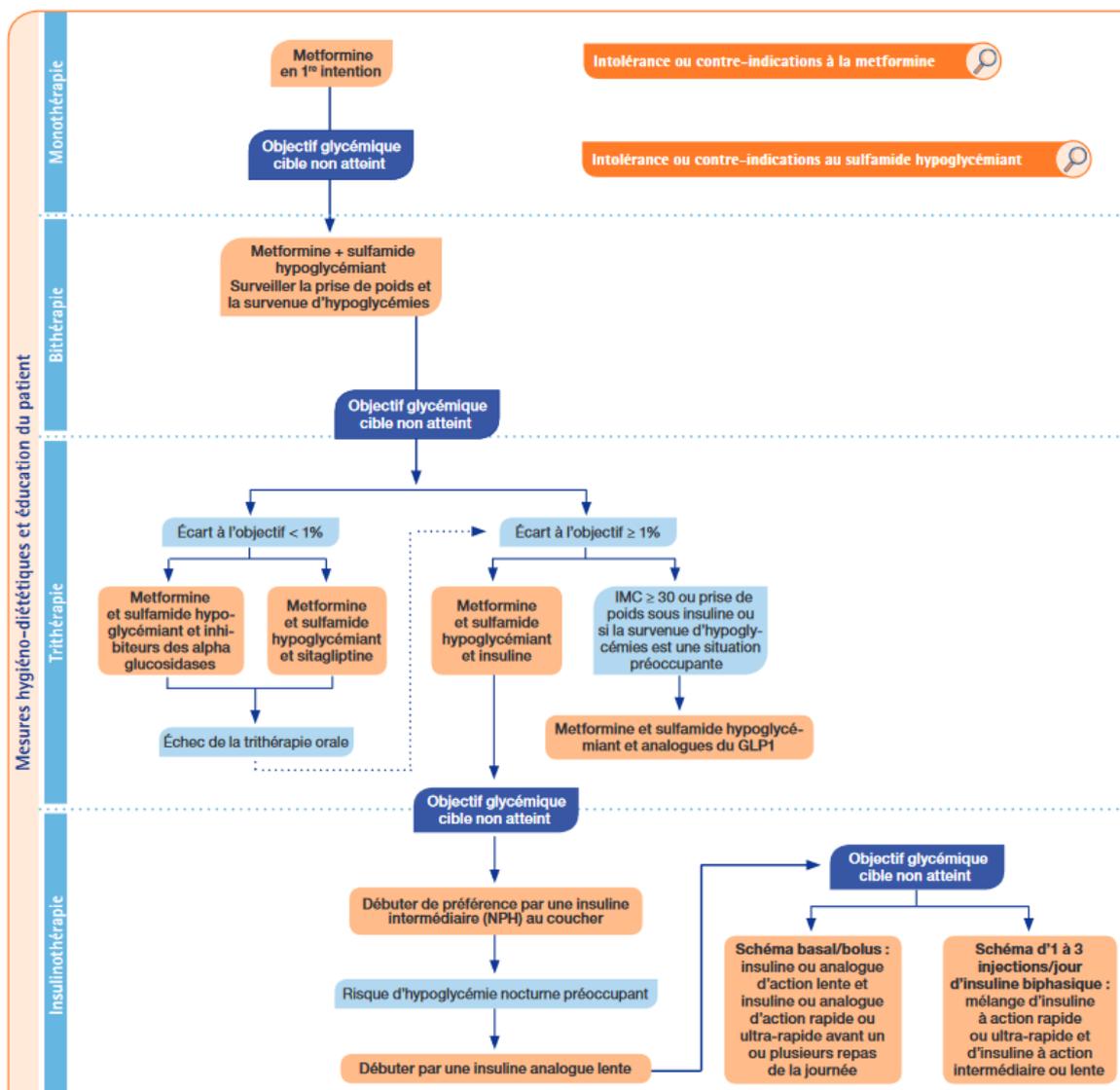


Figure 17 : Arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique du diabétique de type 2 (104)

## 2.3 Cas des patient intolérant à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiant

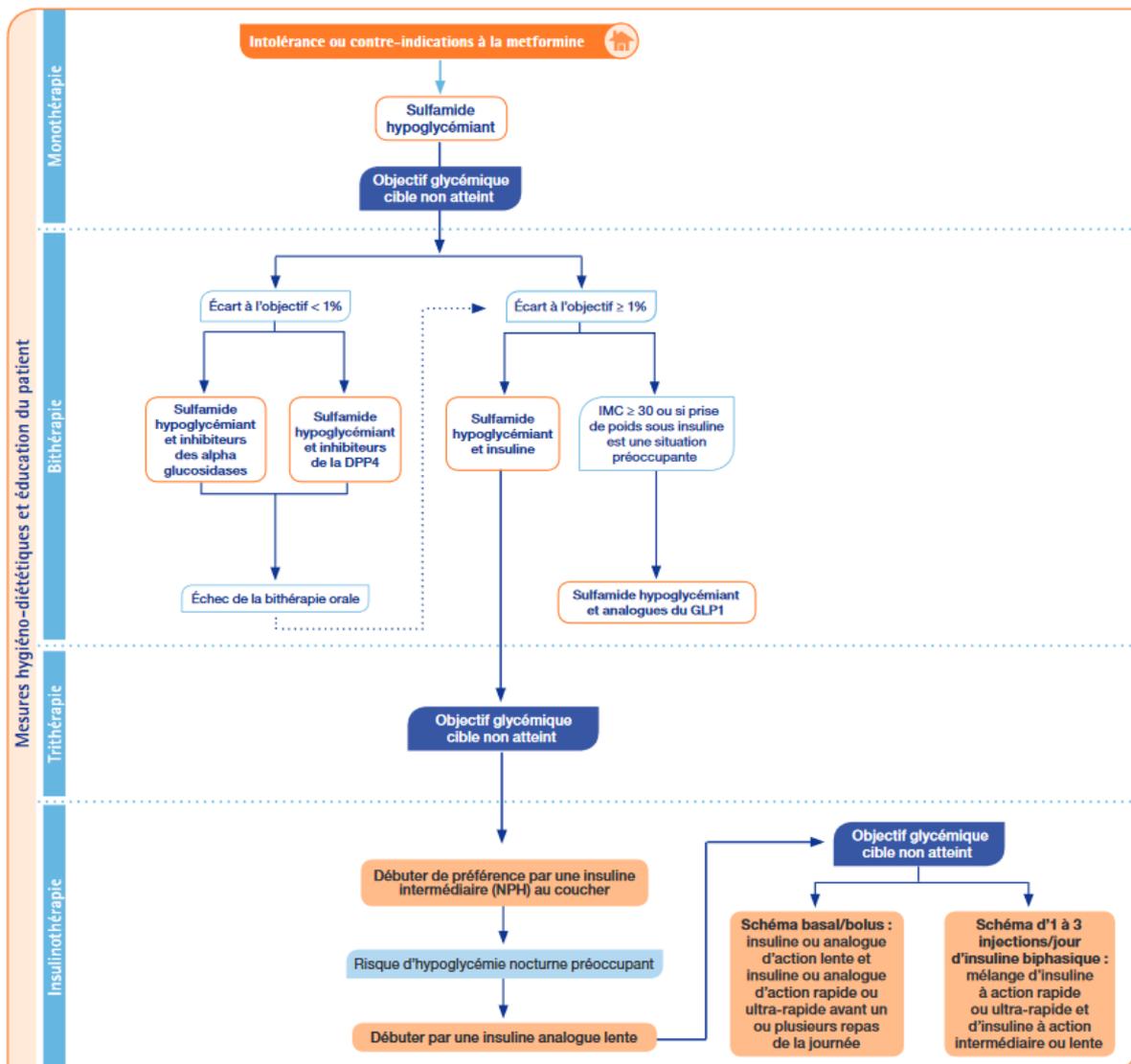


Figure 18 : Arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique des patients présentant des besoins spécifiques (104)

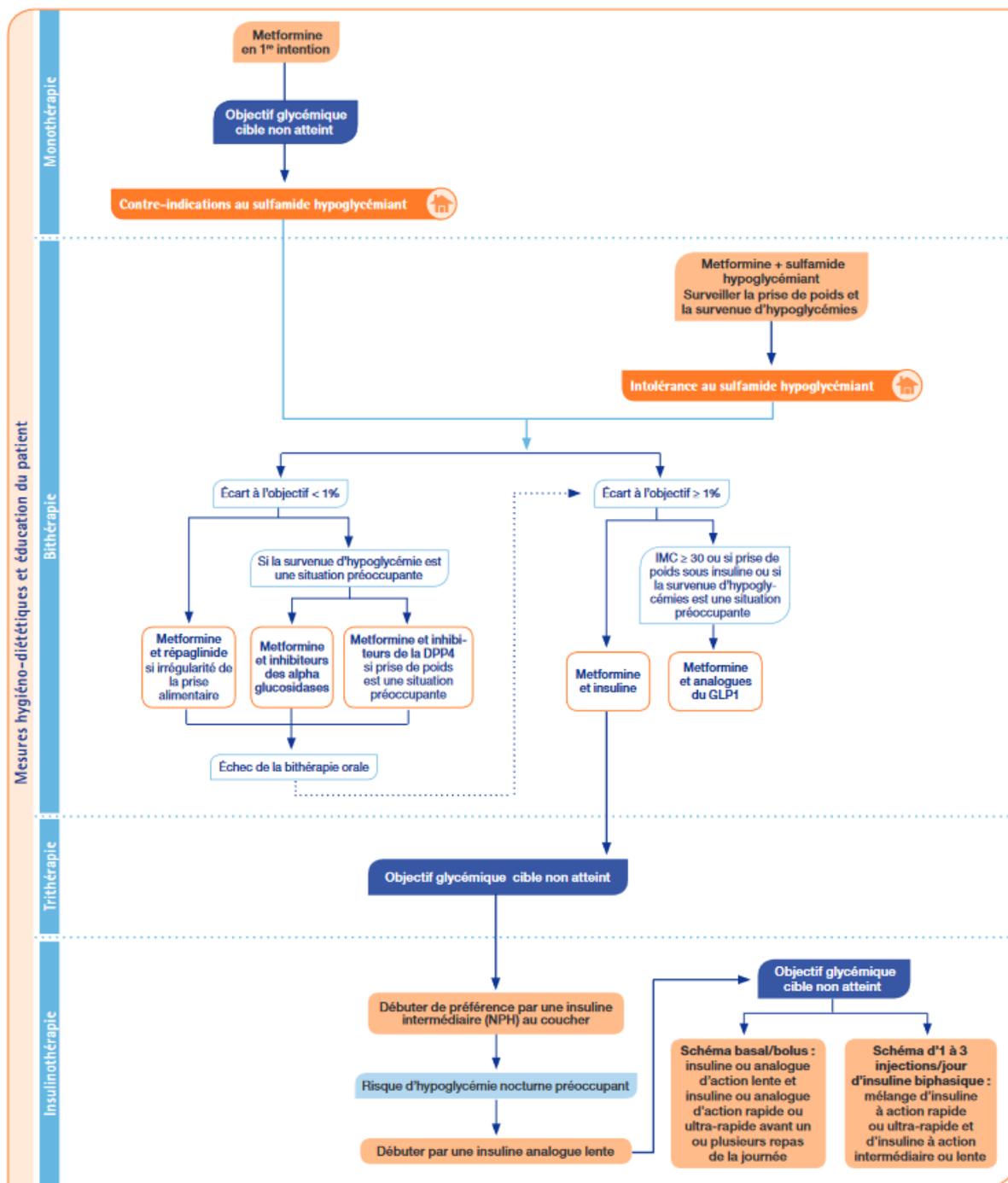


Figure 19 : Arbre décisionnel 2 pour la stratégie thérapeutique des patients présentant des besoins spécifiques (104)

## C. Suivi du patient diabétique en France

### 1. Suivi biologique

#### 1.1 Suivi de l'hémoglobine glyquée HbA<sub>1c</sub>

Le suivi biologique est primordial chez le diabétique de type 2. Plusieurs contrôles biologiques vont être évoqués dans cette partie et vont concerner le suivi des patients vis-à-vis de l'évolution de son diabète mais aussi le suivi des complications imputables aux diabètes et observables à travers différents marqueurs.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée A<sub>1c</sub> (ou mesure de l'HbA<sub>1c</sub>) va permettre de faire un point sur l'équilibre du diabète du patient. En 1995, l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) a proposé une définition de l'HbA<sub>1c</sub> dans le but de standardiser au niveau mondiale le dosage de ce marqueur. La définition proposée pour l'HbA<sub>1c</sub> est la suivante : « *L'hémoglobine irréversiblement glycosylée à l'une des ou aux deux terminaisons N des valines des chaînes β.* »

Ce dosage reflète la glycémie sur le long terme, c'est à dire la glycémie sur 90 à 120 jours. La HAS recommande de faire un dosage de l'HbA<sub>1c</sub> 4 fois par an pour les sujets diabétiques de type 2. Il n'est pas nécessaire de réaliser ces contrôles plus régulièrement sur les sujets dont la glycémie n'est pas équilibrée.

Les prélèvements pour le dosage de l'hémoglobine glyquée se font dans des tubes EDTA pour éviter la coagulation. Afin de rendre le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> le plus reproductible possible entre les différents laboratoires de biologies médicales, l'IFCC a publié en 2002 une méthode de référence (107). La première étape consiste en une isolation des érythrocytes du reste du sang, puis une hémolyse va être réalisée sur ces érythrocytes afin de cliver les chaînes β des molécules d'hémoglobine grâce à l'endoprotéinase Glu-C ce qui permet d'obtenir des hexapeptides glycosylés ou non glycosylés. Ces hexapeptides vont ensuite être séparés par HPLC. On va alors obtenir deux valeurs, qui vont correspondre aux hexapeptides glycosylés et à ceux non glycosylés, le rapport entre ces deux valeurs permet d'obtenir une valeur en mmol/mol de l'HbA<sub>1c</sub>. Or en France, les cliniciens se basent sur un système mis en place en 1993 issu du consensus de la DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) puis repris par la NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) avec lequel on obtient une valeur en pourcentage. Suite aux travaux du groupe de travail ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA<sub>1c</sub> Assay, un consensus international a donc été mis en place en 2007 spécifiant que malgré le fait que la méthode de IFCC reste la « seule base valide pour mettre

en place la standardisation des mesures », il est possible d'appliquer l'équation reliant le système de l'IFCC et de la NGSP (108).

$$\text{NGSP} = (0,09148 * \text{IFCC}) + 2,152$$

Par la suite, nous parleront de la valeur de l'HbA<sub>1c</sub> en pourcentage (norme NGSP) afin de rester cohérent avec les normes mises en places par la HAS.

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, la mesure d'HbA<sub>1c</sub> préconisée est de 7 % ou moins. Cependant, cette valeur cible peut être amenée à varier chez un même patient selon l'évolution de sa situation.

Dans le cas d'un patient nouvellement diagnostiqué diabétique de type 2, dont l'espérance de vie est de plus de 15 ans et qui n'a aucun antécédent cardio-vasculaire, l'objectif glycémique peut être fixé à 6,5 % ou moins. Il faudra cependant faire attention aux hypoglycémies que le patients pourrait présenter selon l'intensité du traitement hypoglycémiant. De plus une cible trop stricte peut rapidement décourager un patient, surtout si ce dernier à du mal à modifier ses habitudes de vie. Pour les patients répondant aux critères précédemment cités mais ayant une activité physique intense ou nouvellement instaurée, une cible à 6,5 % pour l'HbA<sub>1c</sub> pourrait facilement entraîner des hypoglycémies à la suite de l'effort.

A l'opposé, lorsque le patient présente une comorbidité grave avérée, un espérance de vie limitée à moins de 5 ans, des comorbidités macro-vasculaires évoluées ou un diabète évoluant depuis plus de 10 ans accompagné d'hypoglycémies sévères, une cible d'HbA<sub>1c</sub> à 8 % ou moins est a envisager. Une cible à 9 % peut même être envisagée pour les patients dont l'état de santé le requière.

L'âge est également à prendre en compte. Cependant ce n'est pas l'âge réel qui est retenu pour déterminer une cible mais la situation clinique et sociale de la personne dite âgée. Aussi, une personne de plus de 65 ans mais dite « vigoureuse » aura la même cible d'HbA<sub>1c</sub> que la plupart des patients, c'est à dire 7 %. Alors qu'une personne fragile aura une cible de 8 % et une personne malade pourra avoir une cible de 9 %. L'important étant d'évaluer la balance bénéfice risque pour un groupe de patients donné.

Les valeurs d'HbA<sub>1c</sub> sont reprises dans le tableau récapitulatif suivant :

### Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient		HbA <sub>1c</sub> cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % <sup>1</sup>
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans)</li> <li>• ou avec des complications macrovasculaires évoluées</li> <li>• ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères</li> </ul>	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses », dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque</li> <li>• atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal)</li> <li>• atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>• artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique</li> <li>• accident vasculaire cérébral récent (&lt; 6 mois)</li> </ul>	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A <sup>2</sup> et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases).

2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 5 : < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

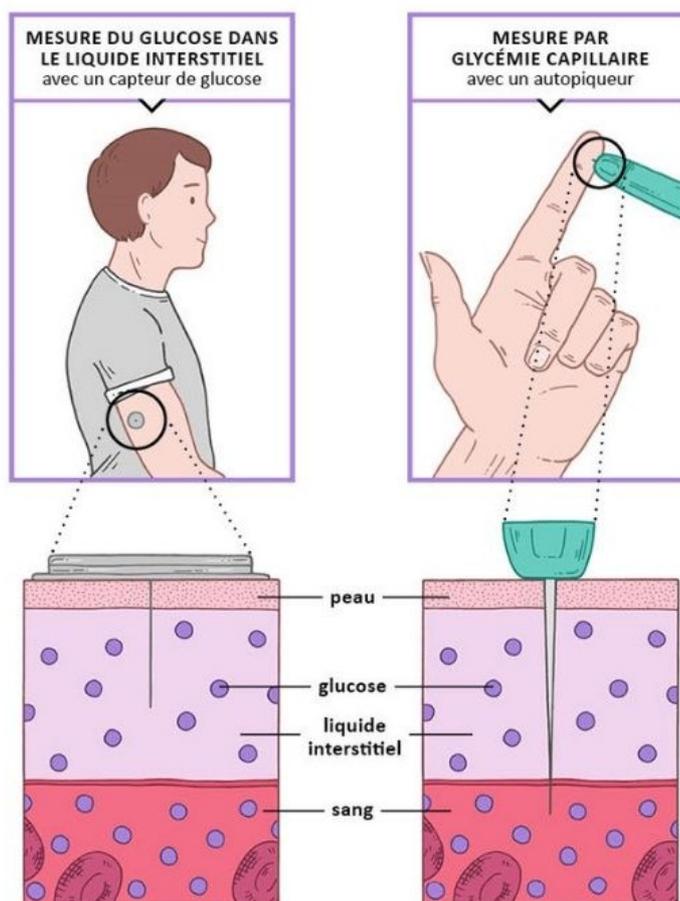
Figure 20 : Tableau reprenant les objectifs glycémiques en fonction des besoins des patients

### 1.2 Suivi de la glycémie capillaire ou interstitielle

Le suivi de la glycémie du patient est le seul suivi biologique dont la réalisation incombe directement au patient. Tous les diabétiques de type 2 n'ont pas besoin d'utiliser ce genre de dispositif, il revient au médecin d'évaluer si un contrôle glycémique régulier est nécessaire. C'est notamment le cas pour les patients dont la glycémie n'est pas équilibrée. En ce qui concerne les patients non observants, la.e pharmacien.ne d'officine est un acteur de

santé idéal pour orienter le patient. En effet il a accès à son dossier pharmaceutique si ce dernier a été ouvert et à l'historique du patient ce qui lui permet de voir si le traitement est pris de manière régulière. Dans le cas contraire un dialogue peut être ouvert avec le patient pour savoir si un contrôle de sa glycémie l'aiderai à se rendre compte de sa situation médicale. Après échange avec le patient, cela peut alors être communiqué au médecin qui déterminera la pertinence clinique d'une telle mesure.

Un diabétique de type 2 non insulino-dépendant peut être remboursé par le système de sécurité sociale de 400 bandelettes de lecture glycémique par an, de 400 lancettes par an, d'un stylo auto-piqueur par an et d'un lecteur de glycémie tous les quatre ans (109). Pour les diabétiques insulino-dépendant, le nombre de bandelettes et de lancettes n'est plus limité. En ce qui concerne la mesure répétée de la glycémie au niveau du liquide interstitiel, un capteur est remboursé tous les 14 jours. Cependant ce système est réservé pour les personnes insulino-dépendantes ou dans l'incapacité de réaliser un contrôle glycémique capillaire. C'est par exemple le cas pour les patients atteint de dyskinésie. Le dessin ci-dessous illustre les deux modèles de prise de la glycémie.



Ces visuels sont indicatifs et n'ont pas de valeur médicale.  
Crédit photo © Marie Ducom pour la Fédération Française des Diabétiques

Figure 21 : Illustration de la mesure glycémique interstitielle et capillaire

Un contrôle journalier de la glycémie capillaire n'est pas nécessaire pour la plupart des patients . Lorsque l'HbA<sub>1c</sub> est stable et dans les valeurs cibles, un double contrôle n'est pas nécessaire pour les patients non insulino-dépendants. Si un contrôle glycémique capillaire est jugé nécessaire car le patient n'est pas équilibré, il n'est, dans la plupart des cas, pas à réaliser tous les jours. La responsabilité de l'auto-mesure revient au patient, il faut qu'il sache dans quel cas celle-ci est nécessaire:

- Le patient ressent des vertiges, des maux de tête, des bourdonnements d'oreilles :
  - Un patient présentant ces symptômes est possiblement en hypoglycémie ou en hyperglycémie, il convient de mesurer la glycémie lorsque les symptômes sont présents.
- Le patient ne prend pas son traitement régulièrement :
  - Dans le cas d'un patient qui oublie fréquemment son traitement, des mesures sont à réaliser lorsque le patient se rend compte de son oubli.
- Le patient est sous traitement mais n'est pas équilibré ou le patient change de médication:
  - Des mesures sont à réaliser environ 3 fois par semaine afin de vérifier l'efficacité du traitement et pour permettre au médecin d'ajuster éventuellement la dose.

En France, l'utilisation de ces dispositifs est expliquée dans un premier temps par le médecin prescripteur et reprise par le pharmacien de l'officine lors de la délivrance. Il est important pour le patient de savoir que sa glycémie doit se situer entre 0,60 et 1,1 g/L lors de la mesure de la glycémie à jeun et ne doit pas dépasser 1,4 g/L 1h30 après le repas (110).

La mesure de la glycémie interstitielle se fait en continue et l'appareil de mesure fait une moyenne des valeurs toutes les 5 minutes environ et garde ces valeurs en mémoire. La pose du lecteur se fait tous les 14 jours sur peau propre sèche et glabre.

La mesure de la glycémie capillaire est réalisée manuellement par le patient en plusieurs étapes :

- Se laver les mains à l'eau chaude et au savon sans utiliser d'antiseptiques.
- Armer le stylo auto-piqueur avec une nouvelle lancette.
- Mettre une nouvelle bandelette dans le lecteur de glycémie, ou une nouvelle cassette si la dernière est vide pour les lecteurs avec cassette, sans toucher la partie servant au dépôts de la goutte de sang.
- Piquer avec le stylo auto-piqueur sur le côté d'un doigt en évitant de piquer les doigts de la pince.
- Presser pour obtenir une goutte de sang et la déposer sur la bandelette ou la partie de la cassette prévue à cet effet.
- Noter le résultat obtenu avec la date et l'heure ou enregistrer le résultat dans le lecteur.

### 1.3 Suivi biologique des comorbidités

Un suivi annuel de la fonction rénale chez le diabétique est nécessaire pour détecter au plus tôt les éventuelles complications au niveau microangiopathique. Ce suivi doit être réalisé systématiquement chez tous les sujets diabétique de type 2 et pas uniquement chez les sujets présentant des signes cliniques d'atteinte rénale. Pour réaliser ce suivi, deux mesures sont à réaliser (111) :

- L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basé sur la mesure de la créatinémie,
- L'albuminurie exprimé sous la forme d'un ratio albuminurie/créatinurie

Si le patient présente un DFG < 60mL/min sur au moins deux examens réalisés à moins trois mois d'intervalle ou un ratio albuminurie/créatinurie > 2mg/mmol sur au moins deux examens réalisés à moins de trois mois d'intervalle il est recommandé d'orienter le patient vers un néphrologue.

## 2. Suivi clinique

### 2.1 Les habitudes de vie

Le suivi clinique concerne tout d'abord le suivi des habitudes de vie du patient. Il est important en tant que pharmacien.ne d'évaluer si les habitudes de vie du patient sont conforme à une évolution positive de sa pathologie.

Afin de limiter au maximum les complications cardiovasculaires, malheureusement trop fréquentes chez les sujets diabétiques de type 2, il est important d'informer le patient des risques du tabagisme et de la consommation d'alcool dans un premier temps. En cas de tabagisme ou d'alcoolisme actif, un.e pharmacien.ne pourra alors diriger le patient vers une structure compétente comme les XAPA (pour les problèmes d'alcoolisme chronique) ou vers son médecin traitant pour qu'il puisse discuter avec lui d'une solution médicamenteuse ou non. Les substituts nicotiques sont remboursés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019. Il est également possible pour les pharmaciens de délivrer des substituts nicotiques sans ordonnance mais dans ce cas, le patient ne pourra pas obtenir un remboursement par la sécurité sociale. De plus, une campagne de sensibilisation aux danger du tabac se déroule tous les ans au mois d'octobre. De nombreux supports tels que des affiches, des dépliants, des sites internet sont alors mis en avant et permettent au patient d'obtenir une information adaptée. Cela pousse également beaucoup de patient à demander directement des renseignements à leurs pharmaciens.

## 2.2 Le poids

Toujours dans le but de préserver le plus possible le système cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2, une adaptation du régime alimentaire est souvent à prévoir chez certains patients en sur-poids. Cette adaptation peut être réalisée avec l'aide d'un nutritionniste ou d'un diététicien. La consultation chez un médecin nutritionniste est prise en charge à hauteur de 25€ par la sécurité sociale, l'aide d'un diététicien n'est pas prise en charge. Il est à noter que plus de 70 % des diététiciens exercent dans un établissement de soins, ce qui veut dire qu'ils interviennent en prévention secondaire pour la plupart (112). Afin d'avoir un suivi optimisé, il est important que le patient se pèse au moins tous les trois mois. La mesure du poids du patient est d'autant plus importante si le patient est en surpoids ou en situation d'obésité. L'IMC calculée en divisant le poids du patient en kg par sa taille en mètres au carré, permet de distinguer le surpoids. On considère qu'une personne est en surpoids lorsque son IMC est supérieur à 25kg/m<sup>2</sup>, un IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> signifie que la personne en question souffre d'obésité. Le tour de taille est également à prendre en considération lorsqu'il est question de surpoids. Pour les femmes le tour de taille ne doit pas dépasser 88 cm, contre 100 cm pour les hommes (113).

## 2.3 Activité physique

L'activité physique est un point important dans le suivi du diabétique de type 2. L'étude RISC (114) menée sur un panel de plus de 800 personnes diabétiques a montré que la pratique régulière d'une activité sportive influait sur les points suivants :

- Augmentation de la signalisation post-récepteur de l'insuline,
- Augmentation des GLUT-4,
- Augmentation de la glycolyse entraînant une augmentation de la capacité oxydative du muscle,
- Augmentation de la quantité de glucose et d'insuline délivrée au muscle par augmentation de la densité capillaire et de la vasodilatation,
- Diminution de la production hépatique de glucose.

On parle d'activité physique régulière à partir de 30 minutes d'activité modérée par jour ou d'une heure d'activité physique modérée à intense au moins 3 fois par semaine. Le point clé étant la régularité, une activité physique très intense mais rare aura moins d'impact sur la santé du patient qu'une activité peu intense quotidienne.

## 2.4 Conditions de vie

Comme décrit précédemment, la situation du patient est déterminante dans le suivi et les complications de son diabète. Une évaluation rapide du degré de précarité du patient peut être réalisée au comptoir. Toutefois, même si le score EPICES permet d'avoir une valeur chiffrée du degré de précarité du patient, le pharmacien de l'officine est en première ligne pour se rendre compte des éventuelles difficultés financières du patient. Un score ne doit pas remplacer le dialogue patient-pharmacien.

## 2.5 Le suivi par les spécialistes

Un suivi annuel chez un dentiste est recommandé pour tout patient diabétique. En effet, les patients diabétiques sont plus à risque de souffrir de parodontites et d'autres problèmes gingivaux qui peuvent non seulement induire des douleurs, mais aussi conduire à une perte de dents.

Les rétinopathies sont des complications fréquentes chez les diabétiques de type 2 et peuvent entraîner une cécité définitive faisant suite à une dégradation du nerf optique. Un rendez-vous annuel chez l'ophtalmologue permet de prévenir ce genre de complication.

Un rendez-vous annuel chez un podologue est également pris en charge afin de surveiller la survenue d'incident d'ordre ischémique au niveau des extrémités. Le « pied diabétique » est une complication fréquente chez le patient atteint de diabète. En effet, ce dernier ne ressentant plus la douleur au niveau des extrémités, il est alors plus compliqué pour le patient de se rendre compte de potentielles blessures qui pourraient s'infecter ou se nécroser à cause de la diminution de la micro-circulation.

Dans la plupart des cas, le suivi par un endocrinologue est nécessaire pour les sujets diabétiques. Lorsque le médecin généraliste détecte un diabète chez un de ces patients, il est conseillé d'orienter ce dernier vers un endocrinologue afin de faire le point sur sa situation et de permettre une meilleure prise en charge de sa pathologie. En pratique, la plupart des patients ne sont orientés vers un spécialiste que lorsque leur diabète est mal équilibré.

En cas de besoin et selon les complications propres à chaque patient, des rendez-vous réguliers avec un neurologue, un néphrologue ou un cardiologue peuvent être nécessaires. Cela va permettre l'évaluation de certains paramètres cliniques importants dans le suivi des patients comme le pouls jambier, la tension artérielle ou encore le suivi cardiaque par électrocardiogramme. La prise en charge des patients par un spécialiste se fait par le biais du médecin traitant qui va détecter une potentielle complication et rediriger le patient.

## 2.6 Résumé des suivis

Le tableau ci-dessous reprend de manière résumée les différents suivis et leur fréquence chez les patients diabétiques de type 2. C'est un outil utile au pharmacien de l'officine afin de s'assurer que le suivi du patient est optimal.

### Suivi du diabète en dehors des complications

	M3	M6	M9	M12
<b>Interrogatoire</b>				
Tabagisme	X	X	X	X
Consommation alcool	X	X	X	X
Activité physique ou sportive				X
Alimentation				X
Symptômes	X	X	X	X
Suivi observance, tolérance des traitements	X	X	X	X
Suivi ASG (si indiquée)	X	X	X	X
Évaluation des besoins en ETP				X
Suivi vulnérabilité sociale				X
<b>Évaluation clinique</b>				
Mesure PA contrôle AMT (consultation)	X	X	X	X
Poids et calcul IMC <sup>1</sup> (consultation)	X	X	X	X
Auscultation vaisseaux				X
Pouls jambiers, mesure IPS <sup>2</sup>				X
Examen neurologique				X
Examen des pieds				X
<b>Examens complémentaires</b>				
HbA1c : 2 à 4/an <sup>3</sup>	(X)	X	(X)	X
EAL				X
Créatininémie avec estimation du DFG <sup>4</sup>				X
Albuminurie (A/C) <sup>5</sup>				X
ECG de repos (par MG ou cardiologue)				X
<b>Suivi spécialisé systématique</b>				
Ophthalmologue <sup>5</sup>				X
Dentiste				X

<sup>1</sup> La surveillance et le calcul de l'IMC permettent :

- de suspecter une autre étiologie que le diabète de type 2 s'il est  $< 25 \text{ kg/m}^2$  au diagnostic ;
- de suivre les effets des traitements sur le poids ;
- d'envisager un traitement par analogue du Glp1 s'il est  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (dans le cas d'une indication remboursée) ;
- d'envisager un traitement par chirurgie bariatrique s'il est  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  ;
- d'envisager une insulinothérapie, si le déséquilibre du diabète s'aggrave malgré un poids stable ou en diminution.

<sup>2</sup> IPS : index de pression systolique cheville/bras. La mesure est effectuée en position couchée avec un tensiomètre et un appareil Doppler. L'IPS est défini comme normal entre 1 et 1,40 ; comme limite entre 0,9 et 0,99 ; comme anormal si inférieur à 0,9. Un IPS  $> 1,40$  est en faveur d'une incompressibilité des artères.

<sup>3</sup> Suivi HbA1c : tous les 6 mois si l'objectif est atteint et si le traitement n'est pas modifié. Tous les 3 mois autrement.

<sup>4</sup> DFG : dosage de la créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire avec l'équation CKD-EPI pour dépister l'insuffisance rénale. Calcul de la clairance de la créatinine suivant la formule de Cockcroft et Gault, pour adapter les posologies des médicaments, conformément à leurs AMM.

<sup>5</sup> A/C : dosage de l'albuminurie réalisé sur échantillon urinaire et résultat exprimé sous la forme d'un ratio albuminurie/créatininurie (valeur positive  $> 3 \text{ mg/mmol}$ ).

Figure 22 : Fréquence de suivi du diabétique de type 2 (104)

## **D. Association de professionnels et de patients**

### **1. L'éducation thérapeutique patient**

#### **1.1 Présentation générale de l'ETP**

L'éducation thérapeutique patient est un des acquis de la loi HPST de 2009. Elle est décrite en premier lieu par l'OMS en 1996. Elle permet au patient d'avoir accès à des entretiens individualisés ou collectifs qui ont pour but de l'aider à acquérir des connaissances ou à maintenir son niveau de connaissance sur sa pathologie chronique (115). Une aide psychologique pour les patients atteints d'une maladie chronique peut également être proposée dans le cadre de l'ETP. Les ETP font partie du parcours de soins et sont dispensés par des professionnels de santé et des patients experts. Les professionnels de santé en charge de l'intégration d'un patient dans le cadre de l'ETP doivent (116):

- En expliquer les buts, les bénéfices et les contraintes ;
- Donner des exemples de déroulement de programme ;
- Renseigner le patient sur les lieux de déroulement des séances d'ETP les plus proches du lieu de vie du patient ;
- Encourager les personnes à poser des questions ;
- Remettre un document écrit d'information basé sur les recommandations de l'HAS pour compléter l'information orale, lui permettant de s'engager ou de refuser l'ETP.

Les ETP ne sont en aucun cas obligatoires et se basent sur la motivation ou non du patient à y participer. La première étape consiste toujours en un rendez-vous individuel du patient ou du patient et de son aidant afin d'expliquer les tenants et les aboutissants des séances. Le patient est libre d'accepter ou de refuser son entrée dans le programme. L'obtention du consentement éclairé du patient est nécessaire pour l'intégrer aux séances. Les ETP de premier recours sont généralement proposés par les médecins traitants ou les diabétologues. En règle générale, l'admission aux séances d'ETP de deuxième et de troisième recours se fait suite à une hospitalisation ou à une consultation dans le milieu hospitalier. La classification par recours se fait de la manière suivante : le premier recours est proposé aux patients n'ayant pas de complication majeure et en dehors du circuit hospitalier. Les deuxième et troisième recours sont proposés à la suite d'un événement entraînant de complications ou une aggravation du diabète.

La HAS propose un schéma facilitant l'évaluation du besoin de prise en charge d'un patient au sein de séances d'ETP.

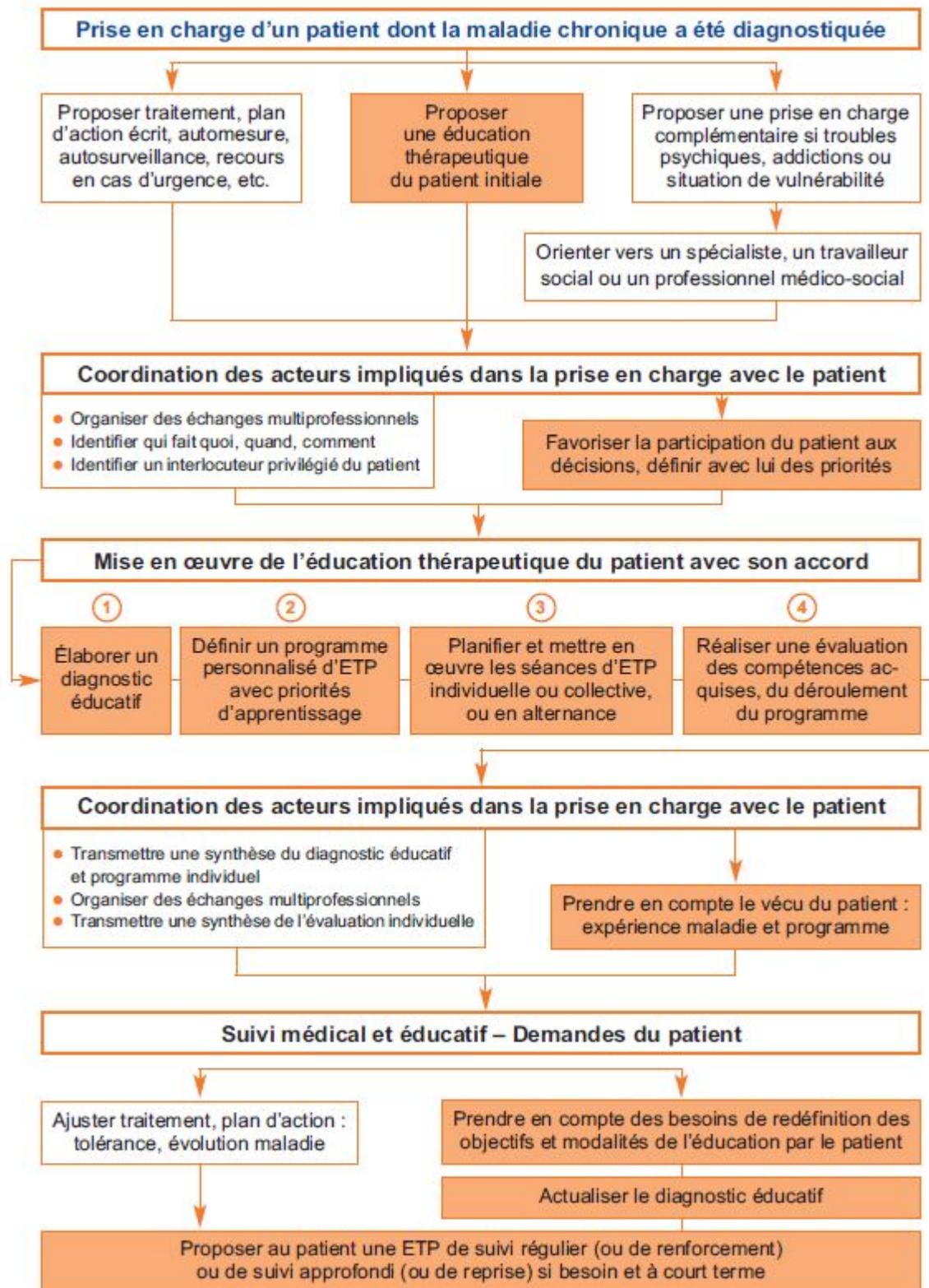


Figure 23 : Arbre décisionnel facilitant l'inclusion d'un patient dans une ETP

## 1.2 Exemple d'un programme d'ETP de premier recours

Les informations suivantes sont communiquées avec l'accord de la pharmacie dont il est question dans cet exemple. (117)

Les séances d'ETP, dans les cas où elles sont proposées suite à un évènement marquant et souvent traumatisant pour le patient, ne sont pas toujours accueillies avec enthousiasme. Les séances d'ETP de premier recours sont proposées aux patients directement par leur médecin traitant et ont lieu avec des « professionnels de proximités » comme c'est le cas pour les ETP ayant lieu au centre social de la Mousserie à Wattrelot et coordonnées par un.e pharmacien.ne d'officine titulaire. L'équipe est composée de trois médecins généraliste, de quatre orthophonistes, d'un.e infirmier.e, de deux pharmaciens.nes, d'un.e diététicien.ne et d'un.e pédicure podologue.

L'inclusion des patients est possible directement via leur médecin traitant et sous plusieurs conditions :

- Qu'ils aient moins de 75 ans.
- Que le diabète de type 2 soit stable, non compliqué et diagnostiqué depuis moins de 10 ans.
- Qu'ils n'aient pas participé à un programme d'ETP de deuxième ou de troisième recours dans la dernière année.

Lorsque l'accord du patient, ses renseignements administratifs ainsi le cachet et la signature du médecin traitant sont envoyés au pharmacien.ne coordinateur, les séances peuvent commencer. Les cinq séances proposées sont collectives ce qui permet aux patients de rencontrer des personnes avec la même pathologie qu'eux et ainsi de partager leur expérience. Les thèmes abordés sont les suivants :

- « Comprendre, agir et prévenir » qui vise à renforcer les connaissances des participants à l'égard du diabète (le diabète, les mots associés au diabète, les hypoglycémies, etc.) ;
- « Gérer ses traitements » qui cherche à soutenir le développement de compétences dans la gestion de ses traitements médicamenteux et la surveillance glycémique (ex : à quoi sert l'Hb1Ac ?, organisation de son planning thérapeutique, etc.) ;
- « Equilibrer ses repas avec ses envies » visant à aborder les bases de l'équilibre alimentaire en respectant les préférences et en mobilisant la capacité de résister aux tentatives d'influence des autres ;

- « Prendre soin de ses pieds » permettant aux participants de découvrir l'univers des pieds dans sa globalité (par ex : les soins à apporter, l'auto-surveillance, les risques de complications ; la gestion des situation du quotidien, etc.)
- « Bouger plus pour sa santé » recherchant à faire prendre conscience aux participants des différents niveaux d'activité physiques et des effets de l'activité sur son corps, tout en amenant les participants à réfléchir à leurs propres solutions en vue d'intégrer l'activité physique dans leur vie quotidienne.

Chaque séance est encadrée par au moins deux professionnels de l'équipe du programme d'ETP en fonction de la pertinence formateur/atelier. Différents supports sont utilisés : supports vidéos, jeux, cartes de Barrows, et caetera... Cela permet d'apporter un aspect ludico-pédagogique aux séances.

Ce programme d'ETP montre que l'accès à l'information peut être gratuit, simplifié et accessible même en dehors des grandes villes.

## 2. Association de patients

De nombreuses associations de patients existent en France, notamment dans le domaine de la santé. Elles apportent un soutien informationnel et/ou pratique aux patients qui en ressentent le besoin. Dans la plupart des cas les associations ont l'appui du corps médical bien qu'elles ne fassent pas partie du système de soin.

La.e pharmacien.ne d'officine est souvent le premier professionnel de santé à se rendre compte des difficulté de ses patients vis-à-vis de leurs pathologies chroniques. Il est important au comptoir de savoir aiguiller un patient. Bien que de multiples petites associations existent, la principale reste la Fédération Française des Diabétiques.

### 2.1 Fédération Française des Diabétiques

La Fédération Française des Diabétiques est une association de patients dirigée par des patients qui à trois missions principales (118):

- Informer, accompagner et prévenir ;
- Défendre individuellement et collectivement les patients ;
- Soutenir la recherche et l'innovation.

Le site internet de la FFD propose de nombreux articles de vulgarisation pour rendre accessibles facilement aux patients les éléments clés permettant une gestion satisfaisante de leur diabète. De la compréhension de la pathologie elle-même, à l'activité sportive en passant par l'alimentation, de nombreux supports sont disponibles pour que le patient diabétique puisse y trouver des idées pour améliorer son quotidien et permettre une stabilisation de sa pathologie.

Cette plateforme informatique peut être utilisée au comptoir avec les patients en recherche d'informations pratiques. Cependant, pour les patients peu ou pas à l'aise avec l'informatique, des sites physiques sont également répartis dans toute la France. Les adresses sont disponibles directement sur le site internet de la FFD et peuvent être communiquées aux patients au comptoir, notamment aux patients âgés ou avec des difficultés cognitives pour lesquelles une information délivrée par une personne réelle sera plus opportune et mieux assimilée que des recherches personnelles via un site internet.

La FFD s'occupe également de former les patients experts qui interviennent bénévolement dans les ETP et dans les locaux de la FFD. Cela permet d'ajouter la vision d'un patient informé lors des séances du groupe d'ETP.

## II. L'Europe

### A. Statistiques

Des statistiques concernant le diabète sont mises à disposition régulièrement par l'International Diabetes Federation (119). L'IDF publie un atlas du diabète permettant d'obtenir des statistiques fiables et à jour sur l'état actuel de la pathologie, mais également des prévisions statistiques sur les années à venir. La prévalence du diabète en Europe (Union Européenne, pays de l'Est et Russie) est de 8,9 %. Ce qui place le continent Européen juste après le continent Africain.

Toutefois, il est à noter que tous les pays du continent Européen ne sont pas égaux face au diabète. Les pays ayant la prévalence plus élevée pour le diabète sont l'Allemagne avec une prévalence de 15,3 %, le Portugal avec une prévalence de 14,2 % ou encore la Turquie avec une prévalence de 12 %. Chaque année, 465 900 décès sont directement imputables au diabète sur le continent Européen. Sans compter les cas de diabétiques non diagnostiqués et les comorbidités notamment cardio-vasculaires et rénales liées au diabète. De plus, ces valeurs ont de fortes chances d'augmenter au fil des années comme le montre le tableau ci-après.

	2019	2030	2045
Population adulte (20 à 79 ans)	665 millions	674 millions	665 millions
<b>Diabète (20 à 79 ans)</b>			
Prévalence régionale	8,9 %	9,8 %	10,3 %
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	6,3 %	7,3 %	7,8 %
Nombre de personnes atteintes de diabète	59 millions	66 millions	68 millions
Nombre de décès dus au diabète	465.900	-	-
Proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué	40,7 %	-	-
Nombre de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué	24 millions	-	-
<b>Dépenses de santé liées au diabète (20 à 79 ans)</b>			
Total des dépenses de santé, en USD	161 milliards	169 milliards	160 milliards
<b>Intolérance au glucose (20 à 79 ans)</b>			
Prévalence régionale	5,5 %	5,9 %	6,1 %
Prévalence comparative ajustée en fonction de l'âge	4,4 %	4,9 %	5,1 %
Nombre de personnes présentant une intolérance au glucose	37 millions	40 millions	40 millions
<b>Diabète de type 1 (0 à 19 ans)</b>			
Nombre d'enfants et d'adolescents atteints de diabète de type 1	296.500	-	-
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année chez des enfants et des adolescents	31.100	-	-

Figure 24 : Prévisions statistiques du diabète pour les 25 années à venir (119)

Bien que les pays Européens soient de bon élèves de manière générale, l'Allemagne est le 8ème pays mondial en nombre de personnes vivants avec le diabète avec plus de 9,5 millions d'individus diagnostiqués. Lorsqu'on considère la prévalence, elle n'entre pas dans la liste des 10 pays les plus touchés.

En ce qui concerne les statistiques relatives aux complications, aux comortalités et aux comorbidités, il est difficile d'obtenir des données chiffrées pour l'Europe. En effet, l'hétérogénéité culturelle et financières entre les différents pays du continent Européen entraînent de grosses disparités dans la prise en charge des malades et donc sur leurs suivis et leur implémentation dans des analyses statistiques fiables. Par la suite, nous ne feront plus référence qu'à l'Union Européenne.

## **B. Guidelines des différents pays Européens, quelques exemples de nos voisins**

### **1. En Angleterre et en Irlande : NHS**

De l'autre côté de la manche, nos voisins anglais bénéficient de l'aide du National Health System pour le règlement d'une partie de leurs frais médicaux. Cela leur permet de bénéficier de consultations médicales sans avoir de charges à leur compte dans la plupart des cas. Les impôts financent ce système de prise en charge solidaire anglais. Cependant, ce système ne prend pas en charge tous les médicaments dans toutes les pathologies. Pour les traitements peu à moyennement coûteux, c'est au patient de régler la note. C'est le cas pour les patients diabétiques de type 2 sous traitement par antidiabétiques oraux.

Les recommandations en matière de prise en charge pharmacologique sont proposées par *the National Institute for Health and Care Excellence*. C'est un organisme relativement récent créé en 1999 sous le nom de *National Institute for Clinical Excellence (120)*. A sa création l'organisme avait pour mission d'harmoniser la pratique clinique. Elle a néanmoins évolué et a élargie ses domaines de compétences pour prendre également en charge les recommandations pharmacologiques et les recommandations en termes d'habitudes de vie relatives aux pathologies.

En ce qui concerne le diabète de type 2, les valeurs cibles en termes d'hémoglobine glyquée ne sont pas les mêmes pour les patients sans risque d'hypoglycémie majeure (48 mmol/L soit 6,5%) et ceux qui ont un risque d'hypoglycémie (53 mmol/L ou 7%) (121). Le risque d'hypoglycémie est considéré au cas par cas en fonction de l'âge, de l'espérance de vie et des capacités du patient à reconnaître et à appréhender les situations à risque d'hypoglycémie. Dans tous les cas, le NICE recommande une adaptation des habitudes de vie avec un régime alimentaire riche en fibre, pauvre en graisse et en sucre ainsi qu'une activité sportive d'au moins 60 minutes par semaines.

La prise en charge médicamenteuse peut suivre deux schémas différents. Le schéma classique préconise la metformine en première ligne de traitement. Si la metformine seule ne permet pas d'atteindre les cibles glycémiques, l'ajout d'un deuxième médicament est envisagé parmi les molécules suivantes :

- Les inhibiteurs de la DPP-4
- Les sulfamides hypoglycémisants
- La pioglitazone

Il est à noter que la pioglitazone a été retirée de nombreux schémas thérapeutiques en raison d'une augmentation des risques cardiovasculaires entraînée par la molécule. C'est un antidiabétique oral qui permet une réduction de l'insulinorésistance via un antagonisme sélectif des récepteurs PPAR- $\gamma$ . Le NICE recommande de ne pas utiliser la pioglitazone chez les patients avec des antécédents de troubles myocardiques, de troubles hépatiques, de cancers de la vessie, d'hématurie ou d'acido-cétose.

Dans le cas où le traitement n'est toujours pas suffisant pour réguler la glycémie, deux trithérapies sont envisageables :

- Metformine, inhibiteur du DPP-4 et sulfamide hypoglycémiant
- Metformine, pioglitazone et sulfamide hypoglycémiant

Si la trithérapie n'est pas possible pour un patient, alors l'insulinothérapie est envisagée. L'introduction d'une insulinothérapie permet au patient de prétendre à un remboursement solidaire, le traitement étant plus onéreux et nécessitant parfois l'aide d'un tiers.

Le second schéma proposé est celui applicable en cas de contre-indication ou d'intolérances, notamment digestifs de la metformine. On va alors retrouver en première intention les inhibiteurs du DPP-4, les sulfamides hypoglycémiants et la pioglitazone (en respectant toujours les contre-indications pour cette dernière molécule). Les inhibiteurs du SGLT-2 vont représenter la seconde ligne de traitement grâce aux dernières recherches menées sur cette famille de médicaments. Cette option sera envisagée si les inhibiteurs du DPP-4 ne peuvent pas être prescrits au patient et les sulfamides et la pioglitazone sont contre-indiqués ou jugés inadaptés. Si la cible glycémique n'est pas atteinte, il est possible de combiner les trois molécules par paire pour former des bithérapies. Dans le cas où la cible n'est toujours pas atteinte, une troisième molécule peut être ajoutée où l'introduction de l'insuline peut être envisagée.

En ce qui concerne les recommandations hygiéno-diététiques, le NICE a développé 11 lignes de recommandations afin de diminuer l'incidence du diabète dans la population générale mis également de diminuer l'occurrence des comorbidités chez les personnes déjà atteinte par la pathologie. Les points abordés sont les suivants :

- Une mise en place nationale des stratégies de prise en charge des patients diabétiques,
- Une participation active aux relevés statistiques sur la pathologie par les patients et le corps médical,
- Le développement de stratégies de prise en charge au niveau local par les équipes de soin,
- Des interventions ciblées chez les personnes à haut risque de développer un diabète,
- Une amélioration de la communication globale sur la pathologie,

- Une amélioration de la communication interne aux différentes équipes et organisme de soins sur la pathologie,
- Des actions nationales pour promouvoir une alimentation adaptée,
- Des actions internes aux équipes et organismes de soins pour promouvoir une alimentation adaptée,
- Des actions nationales pour promouvoir la pratique d'une activité sportive,
- Des actions internes aux équipes et organismes de soins, mais également en collaboration avec les complexes sportifs et les associations locales pour promouvoir la pratique d'une activité sportive,
- Une formation adaptée des professionnels de santé et du secteur commercial (les pharmacies en Angleterre sont considérés comme étant à mis chemin entre la santé et le commerce) en ce qui concerne l'amélioration des habitudes de vie,

## 2. L'Allemagne

L'Allemagne est le pays Européen le plus touché par le diabète. Avec une prévalence de plus de 15 % de la population du pays, c'est une des pathologies chroniques majoritaire.

En Allemagne, la prise en charge du diabète est étroitement corrélée avec les prises en charge des différentes pathologies chroniques cardiovasculaires : hypertension, dyslipidémies, troubles de la coagulation. Des guidelines spécifiques associent la prise en charge des pathologies cardio-vasculaires avec la prise en charge du diabète pour donner des recommandations ciblées. Les guidelines sont émises par la Deutsche Diabetes Gesellschaft qui se base principalement sur les recommandations Européennes émanant de l'IDF (122).

Le diabète étant une maladie chronique généralement accompagnée par d'autres pathologies telles que l'hypertension ou les troubles lipidiques, les cibles biologiques fixées par la DDG concerne l'ensemble des pathologies et des comorbidités pouvant être liées au diabète. Le tableau ci-après reprend les paramètres à suivre dans l'optimisation thérapeutique chez la personne diabétique dans les Guidelines Allemandes (123).

Indicator	Orientation for therapeutic goals	
	mg/dl	mmol/l
Fasting/ preprandial plasma glucose (venous)	100–125	5.6–6.9
Postprandial plasma glucose (venous) 1-2 h	140–199	7.8–11.0
postprandial	Individualization of the therapeutic goals	
HbA1c	HbA1c target range of 6.5–7.5% (48–58 mmol/mol Hb) to prevent complications and severe hypoglycaemia. In elderly people with multimorbidity and people with severely reduced life expectancy HbA1c < 8.0% (< 64 mmol/mol Hb), sometimes < 8.5% (< 69 mmol/mol Hb). If only antidiabetic medications without intrinsic hypoglycaemia risk are used, lower HbA1c targets may also be defined.	
Uric acid	Serum levels ≤ 6.0 mg/dl (357 μmol/l) [7]	
Lipids	LDL cholesterol reduction to target values < 100 mg/dl (< 2.6 mmol/l); for CHD or other risk factors < 70 mg/dl (< 1.8 mmol/l) and at least a 50% reduction [8].	
Weight loss for excess weight	For BMI from 27–35 kg/m <sup>2</sup> : > 5% weight reduction; for BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> : > 10% weight reduction	
Blood pressure	Systolic blood pressure: 120–140 mmHg (≥ 65 years 130–139 mmHg; ≤ 65 years 120–129 mmHg); diastolic blood pressure: < 80 mmHg (not < 70 mmHg); if the therapy has no relevant side effects [9]	

Figure 25 : Objectifs en terme de normes biologiques et cliniques chez le diabétique de type 2 (124)

Le rééquilibrage alimentaire et la gestion du poids sont considérés comme un des éléments centraux de la prise en charge (124). Des exemples concrets et chiffrés sont donnés dans les guidelines en matière d'alimentation. Il est mentionné dans les recommandations :

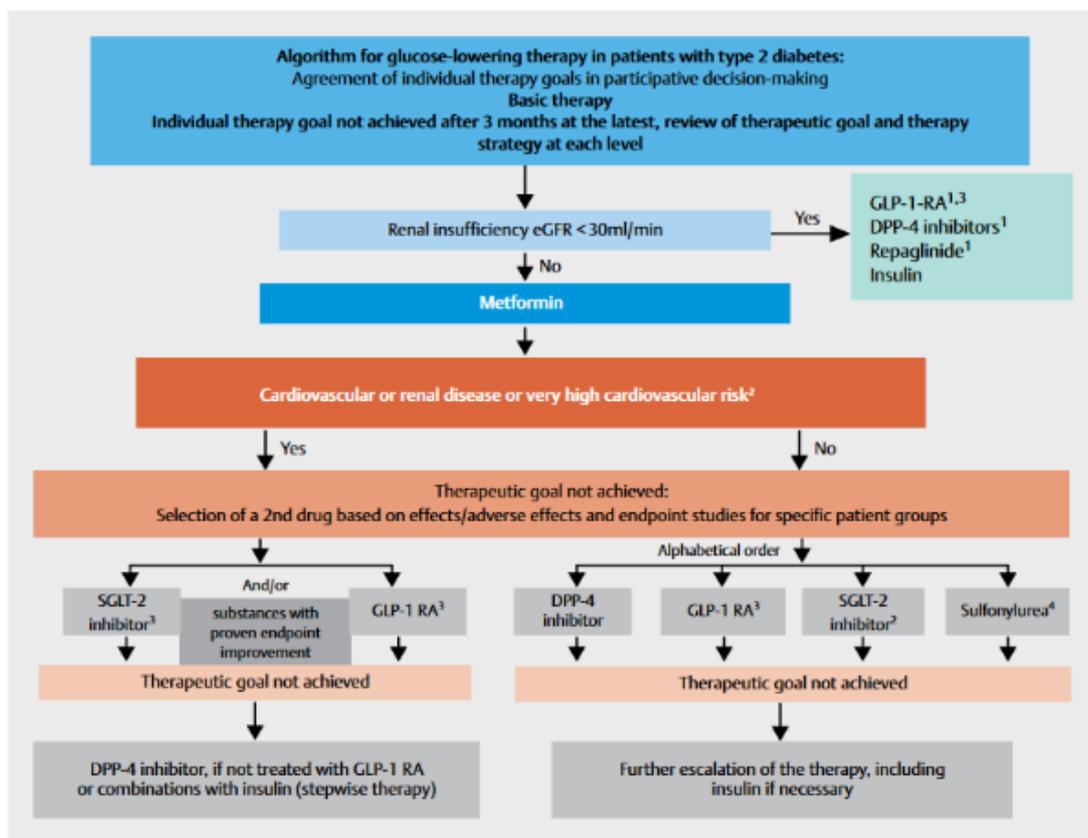
- Éviter lorsque cela est possible la consommation de produits transformés,
- Limiter la consommation de sucre à 25g par jour en accord avec les recommandations de l'OMS,
- Une consommation de 0,8g de protéine par kilogramme de poids corporel est recommandée pour la plupart des patients, cette quantité augmente à 1,2g de protéine par kilogramme de poids corporel en cas de troubles rénaux,

- Une consommation limitée d'alcool est recommandée, en insistant sur une consommation faible en une prise,
- L'huile végétale est privilégiée pour l'apport en graisse et un apport en fibre suffisant à chaque repas est conseillé afin d'éviter une absorption trop importante des graisses et du sucre.

Pour ce qui est de l'activité physique un minimum de 150 minutes d'une activité sportive modérée est recommandé par semaine. Une activité sportive dans un cadre structuré n'est pas d'emblée proposée au patient qui va tout d'abord être encouragé à augmenter son activité de tous les jours. Ce premier stade est mis en place pour les patients sans traitement médicamenteux en plus du rééquilibrage alimentaire. Si cela ne suffit pas, une activité sportive structurée sera mise en place selon les besoins du patient en plus de la médication avec comme cible une augmentation de l'endurance, une augmentation de la force ou les deux. Un troisième stade peut être envisagé pour augmenter l'activité sportive du patient. Il vient s'ajouter aux deux premiers et comprend une activité sportive annexe dans un cadre contrôlé comme par exemple la pratique d'un sport en club ou une activité sportive avec l'aide d'un coach sportif.

L'arrêt du tabac et la gestion du stress sont également évoqués dans les recommandations. Ils font partie des habitudes de vie à changer en premier lieu avant même d'envisager une pharmacothérapie. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être menées consciencieusement pendant 3 mois afin de juger de leur efficacité ou de la nécessité d'une thérapie médicamenteuse.

La prise en charge médicamenteuse en Allemagne se fait selon le modèle suivant :



► **Fig. 4** Algorithm for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. For the therapeutic significance of the individual individual drug/drug groups, see background information in these practical recommendations. 1 According to the product inserts. 2 according to the current ESC definition: very high risk (ESC definition); persons with one or more of the following factors: CVD documented either clinically or with clear findings documented in imaging. Documented clinical CVD includes patient history of AMI, ACS, coronary revascularization as well as other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. CVD unequivocally documented in imaging procedures includes significant plaque in coronary angiography or ultrasound examination of the carotid artery; diabetes mellitus with organ damage, findings in imaging, documented CVD. Documented clinical CVD includes patient history of AMI, ACS, coronary revascularization; severe CKD (GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Calculated SCORE 30. 3 evidence-based renal protection. 4 Only in patients who are not known to have severe hypoglycaemia. In the group of sulfonylureas, it can be assumed that not all active substances benefit equally [ref].

*Figure 26 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du diabète de type 2 en Allemagne (124)*

En dehors de la metformine donnée en première intention chez tous les patients dont le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 30ml/min, tous les autres antidiabétiques sont envisageables en deuxième intention. Pour choisir un traitement de seconde intention en cas d'échec de la metformine en mono-thérapie, les praticiens doivent prendre en compte le status clinique individuel du patient.

- Pour les patients avec un très haut risque cardio-vasculaire les inhibiteurs du SGLT-2 , les analogues du GLT-1, le répaglinide et les insulines sont recommandés.
- En cas d'insuffisance rénal, seul les analogues du GLP-1 ont apporté une preuve de leur action bénéfique sur la fonction rénale.
- En cas de surpoids, les inhibiteurs du SGLT-2 et les analogues du GLT-1 sont à favoriser.
- Pour les patients ne présentant pas de problèmes cardio-vasculaire ou de problèmes rénaux, les traitements suivants peuvent être envisagés :
  - Les inhibiteurs du DPP4
  - Les analogues du GLT-1
  - Les inhibiteurs du SGLT-2
  - Les sulfamides hypoglycémiantes uniquement si le patient n'a jamais présenté d'hypoglycémie majeure.

### **III. Le diabète sur le continent Nord Américain**

#### **A. Les États-Unis**

##### **1. Epidémiologie :**

Le National Diabetes Statistics Report est un journal américain relatant les dernières données statistiques en ce qui concerne le diabète (125). Une mise à jour de l'édition de 2017 a été faite en 2020. Cette publication se base sur des sources sûres et validées au niveau national comme *the Centers for Disease Control and Prevention, the Agency for Healthcare Research and Quality* ou encore *the United States Diabetes Surveillance System*. Les données statistique qui vont être présentées ci-après incluent les diabétiques de type 2 mais également les diabétiques de type 1, le pourcentage de diabétiques de type 2 étant estimé à environ 95%, c'est pourquoi les données traitées seront assez proche des données ne concernant que les diabétiques de type 2.

34,2 millions de personnes aux États-Unis, soit 10,5 % de la population ont été diagnostiqués diabétiques en 2018 dont 25.2% de plus de 65 ans (125). On estime que 7,3 millions de personnes présentant un diabète ne sont pas diagnostiqués. Pour ce qui est de la prévalence de la maladie en fonction du sexe, deux éléments ressortent : le nombre de femmes diagnostiquées est plus élevé que le nombre d'hommes (11,7 millions de femmes pour 11,3 millions d'homme) mais le nombre d'hommes non diagnostiqués est supérieur au nombre de femmes non diagnostiquées (4 millions d'hommes pour 3,1 millions de femmes). Toutefois, si on analyse ces chiffres en de proportion de population, 9,4% des hommes sont diagnostiqués et 3,4% ne le sont pas pour 9,2% de femmes diagnostiquées et 2,5% non diagnostiquées.

La prise en charge effective du diabète dans la population est insuffisante. Moins de 35 % des personnes diagnostiquées comme diabétiques reçoivent au moins une méthode reconnue (médication, perte de poids, suivi médical, adaptation alimentaire...) pour le traitement de leur diabète. Ce qui signifie que plus de 65 % de la population diagnostiquée comme diabétique, et donc un pourcentage encore plus élevé si on compte les personnes effectivement diabétiques mais non diagnostiquées, se retrouvent seul face à la prise en charge de leur diabète.

Les statistiques aux États-Unis prennent aussi en compte l'origine ethnique ainsi que le niveau d'éducation de la population afin de définir les populations les plus à risque. Cette démarche s'explique par le côté pluriculturel du pays et permet d'avoir une vision plus claire des difficultés rencontrées par l'ensemble de la population. Il en ressort que presque 18 % de la population d'origine hispanique aurait un diabète diagnostiqué ou non diagnostiqué contre 17 % de la population d'origine afro-américaine, 16 % de la population d'origine asiatique et 10 % de la population d'origine occidentale. Il faut toutefois faire attention de ne pas conclure

trop hâtivement que les origines ethniques sont le principale facteur de risque. En effet, le rapport *Income, Poverty and Health Insurance Coverage in the United States: 2018* (126) montre une forte inégalité dans les revenus médians par année en fonction de l'origine ethnique rapportée par la population. Les population d'origine afro-américaines ont un revenu médian annuel de 41.361\$, le revenu médian de la population d'origine hispanique s'élève à 51.450\$, contre 70.642\$ pour la population d'origine occidentale et 87.194\$ pour la population d'origine asiatique. Ces inégalités de revenu entraînent des inégalités à de multiples niveaux : l'alimentation équilibrée, la pratique sportive visant au maintien d'une bonne santé, le budget alloué à la santé (suivi médicaux, achat des médicaments, possibilité d'envisager une hospitalisation...).

## 2. Prise en charge et Guidelines américaines

### 2.1 Les Guidelines : des lignes de conduites plus que des règles

L'American Diabetes Association (ADA) est une association américaine de professionnels de santé spécialisés dans le diabète et sa prise en charge. Tous les deux ans, l'ADA publie ses recommandations dans le journal *Diabetes Care* qui est destiné aux professionnels de santé et qui contient les données scientifiques acquises les plus récentes dans la prise en charge globale des diabétiques. Cette publication est une référence outre-atlantique, elle est suivi par de nombreux médecin et suivie par de nombreux pharmacien.nes aux États-Unis et au Canada.

Les nouvelles recommandations américaines prennent très au sérieux le dépistage des personnes particulièrement à risque de développer un diabète et l'approche personnalisée. La collaboration avec le patient en est le premier élément, la thérapeutique est basée sur les données scientifiques les plus récentes mais elle prend également en compte les préférences, les besoins et les valeurs du patient. Ce modèle est particulièrement applicable aux États-Unis car les patients financent eux-mêmes leurs médicaments et la plupart de leur consultations médicales. Le système de complémentaire santé aux États-Unis est assez limité et non obligatoire. Le praticien est donc beaucoup plus libre dans son orientation de traitement. Le revers de ce système de santé étant un manque de soin chez les populations les plus pauvres. Aussi pour pallier au coût individuel de la santé, un chapitre spécial est dédié à la prise en charge des personnes en situation financière difficile dans la dernière version des recommandations américaines. Les praticiens sont invités à rediriger vers des centres d'aide à la personne les patients en situation de précarité (pas la possibilité de manger, absence de logement). En effet, sans un cadre adéquat, une médication n'est pas envisageable et n'offre pas de bénéfice effectif au patient.

Il n'y a pas de réelles guidelines aux États-Unis. Chaque praticien est libre de recommander le traitement qu'il trouve le plus efficace pour son patient en fonction de ses habitudes de vie et de ses comorbidités. La metformine étant le traitement le moins cher pour le diabète, la plupart des patient diabétiques de type 2 aux États-Unis se voient prescrire ce traitement. Cependant, si la metformine ne coûte que 10\$ le flacon de 100 comprimés, l'insuline coûte en moyenne 300\$ le mois de traitement pour un patient n'ayant pas les moyens de payer une complémentaire santé (127).

Les médicaments étant chers, il est recommandé de n'augmenter la posologie de l'antidiabétique oral d'un patient que si son adhésion au traitement est supérieure ou égale à 80%, c'est-à-dire que le patient prend au moins 80% des médicaments qu'il est censé prendre en comptant les oublis ou les refus de prise. Cela permet non seulement de responsabiliser le patient et de l'impliquer dans sa prise en charge de soin - mais également d'éviter d'ajouter une charge financière inutile à un patient.

Dans les directives présentées dans le *Diabetes Care* 2019, la communication et la notion de *Care Team* est au centre des recommandations. Le médecin n'est plus le seul acteur de la santé de son patient. L'approche décrite remet en avant le rôle du pharmacien.ne avec une accentuation sur le rôle de la délivrance des médicaments qui tend vers un modèle « Québécois » (ce mode de fonctionnement sera développé dans un prochain paragraphe).

## 2.2 Le pré-diabète

Afin de limiter les frais médicaux engendrés par le diabète et ses complications, une étape intermédiaire a été décrite et est recherché chez les patients : le pré-diabète.

Le pré-diabète est défini par une glycémie trop élevée pour être considérée comme normale mais trop basse pour pouvoir poser un diagnostic de diabète (128) (129). Les recommandations américaines préconisent un dépistage de pré-diabète chez les personnes avec un IMC supérieur à 25kg/m<sup>2</sup> non symptomatiques mais répondant à au moins un des critères suivants :

- Parent du premier degré atteint de diabète
- Origines ethniques à risque : africaine, natifs américains, asiatique, hispanique
- Antécédent d'évènement cardio-vasculaire
- Hypertension artérielle
- HDL cholestérol < 35 mg/dl ou 0,9 mmol/L et ou TG > 250 mg/dl ou 2.82 mmol/L
- Antécédent ou présence d'un syndrome des ovaires polykistiques
- Sédentarité prononcée

L'OMS et l'ADA se sont accordés sur les seuils de détermination de l'état de pré-diabète. Comme pour le diagnostic du diabète, trois mesures biologiques peuvent être prises en compte :

- Une glycémie à jeun comprise entre 100 mg/dl ou 5,6 mmol/L et 125 mg/dl ou 6,9 mmol/L,
- Une glycémie provoquée et mesurée à 2 heures d'intervalle de la prise, comprise entre 140 mg/dl ou 7,8 mmol/L et 199 mg/dl ou 11 mmol/L,
- Un taux d'HbA1c compris entre 5,7 et 6,4%

Afin d'assurer un dépistage plus efficace des pré-diabétiques et des diabétiques de types 2 non diagnostiqués, l'ADA propose un test aux patients. Ce test prend la forme d'un petit questionnaire accessible sur internet et réalisable par le patient lui-même. Il va permettre de faire prendre conscience à la personne réalisant le test de son niveau de risque en ce qui concerne la survenue d'un pré-diabète ou d'un diabète (questionnaire en annexe 2). A la fin du questionnaire se trouve l'adresse d'un site internet contenant des informations sur le diabète ainsi qu'un numéro de téléphone disponible pour avoir des informations fiables sur la pathologie.

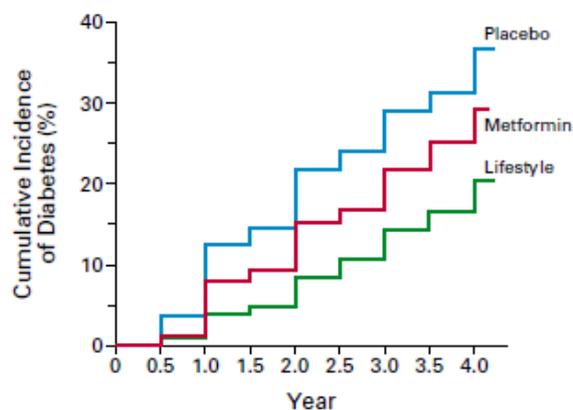
Le suivi des patients à risque doit être fait plus ou moins régulièrement en fonction des patients. Pour un patient sans risque particulier, un simple contrôle à l'âge de 45 ans est suffisant. Pour les femmes ayant souffert d'un diabète gestationnel, un contrôle est recommandé tous les trois ans. Les recommandations s'appliquent également pour les personnes ayant déjà bénéficié d'un contrôle préalable. Pour les patients entrant dans la définition du pré-diabète, un contrôle annuel est nécessaire afin de s'assurer que le patient ne bascule pas en phase maladie.

### 2.3 Importance des habitudes de vie et survenue du diabète

Dans l'étude comparative randomisée menée aux États-Unis entre 1996 et 1999 par *The Diabetes Prevention Program Research Group* et publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 2002 (130), 3234 patients non atteints de diabète mais présentant des risques élevés de développement de la pathologie ont été répartis en trois cohortes : une cohorte sous placebo, une cohorte sous metformine 850 mg administrée deux fois par jour et une cohorte sans médicament ni placebo mais avec des directives concernant les habitudes de vie des personnes appartenant à cette cohorte. Les patients éligibles pour cette étude devaient répondre aux critères suivants : être âgé d'au moins 25 ans, avoir un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> et avoir une glycémie comprise entre 95 et 125 mg/dL et une glycémie provoquée par 75 g de glucose et lu à 2 heures comprise entre 140 et 199 mg/dL; ce qui correspond à peu de chose près aux critères définissant l'état de pré-diabète. Les personnes prenant des médicaments susceptibles d'altérer la mesure ou le taux de glycémie ont été exclues de

l'étude. Les modifications des habitudes de vie comportaient plusieurs critères : un objectif de perte de poids d'au moins 7% du poids corporel de départ et au moins 150 minutes d'exercice physique par semaine. La question ayant motivée l'étude était de savoir si la metformine ou les habitudes de vies peuvent prévenir ou éviter l'apparition d'un diabète.

Les résultats de l'étude ont montré que le meilleur moyen de prévention sur le long terme était une modification des habitudes de vie. Comme le montre le graphique ci-dessous, sur la moyenne de suivi des patients de 2,8 ans, l'incidence d'apparition de la pathologie était de 11% dans la cohorte placebo, de 7,8% dans la cohorte metformine et de 4,8% dans la cohorte modification des habitudes de vie. Cela correspond à une diminution du risque de survenu d'un diabète de 58% dans la cohorte modification des habitudes de vie et de 31% dans la cohorte metformine comparé à la cohorte sous placebo. Il est important de souligné que le risque d'apparition de la maladie est diminué de 39% pour la cohorte modification des habitudes de vie si cette dernière est comparé à la cohorte metformine.



**Figure 2.** Cumulative Incidence of Diabetes According to Study Group. The diagnosis of diabetes was based on the criteria of the American Diabetes Association.<sup>11</sup> The incidence of diabetes differed significantly among the three groups ( $P < 0.001$  for each comparison).

*Figure 27 : Diagramme comparant le pourcentage d'apparition d'un diabète au fil des années dans trois groupes : placebo, metformine et habitudes de vie (131)*

A un an de suivi, le pourcentage de patients avec une glycémie à jeun considérée comme normale ( $< 110$  mg/dL ou  $6,1$  mmol/L) était similaire pour les deux cohortes interventionnelles (metformine ou modification des habitudes de vie). Cependant, une différence apparaît à partir de la deuxième année et s'accroît pour les contrôles effectués lors de la troisième et de la quatrième année. A partir de la quatrième année on constate que les pourcentages de patients avec une glycémie normale dans les groupes comportant les sujets sous metformine et les sujets sous placebo se rejoignent. Pour ce qui est de la glycémie mesurée après bolus de glucose, le pourcentage de patients ayant atteint les cibles glycémiques à 2 heures ( $< 140$  mg/dL ou  $7,8$  mmol/L) est nettement supérieur dans la cohorte

modification des habitudes de vie que dans les deux autres. Il en va de même avec les observations combinées de la glycémie à jeun et de la glycémie post-bolus.

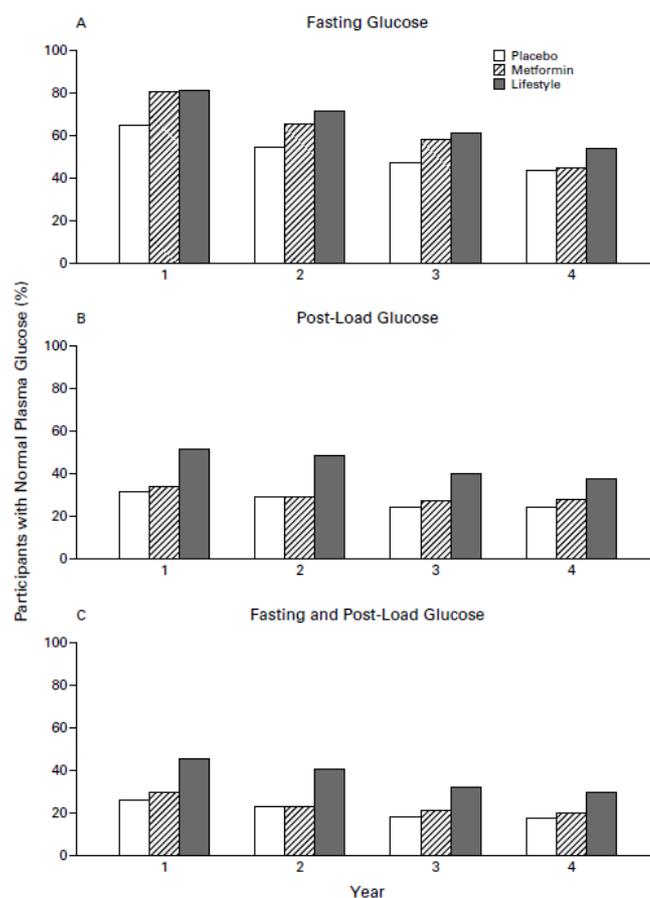


Figure 28 : Diagrammes comparant le pourcentage de diabétiques ayant un taux de glucose plasmatique normal après la prise de glucose dans trois groupes : placebo, metformine et habitudes de vie (131)

### 3. Les outils pour les patients

#### 3.1 L'American Diabetes Association

Le site de l'ADA propose aux patients diabétiques nord-américains et tout particulièrement vivant aux États-Unis, un grand nombre d'informations relatif au diabète (132). Ce n'est pas un site uniquement destiné aux personnes diabétiques mais également au personnel de soin ce qui explique son côté « formel ».

La recherche d'information sur le site se fait via différents thèmes que sont les informations générales, les risques du diabète, l'alimentation et l'activité physique. Chaque section contient des informations simplifiées sur le thème choisi et propose des exemples concrets notamment en matière d'alimentation ou d'activité sportive. Cependant, toutes les

informations ne sont pas accessibles gratuitement. C'est le cas des recettes de cuisines adaptées aux diabétiques qui ne sont accessibles que sous un format livre numérique payant.

La notion de communauté est très présente outre-atlantique et très ancrée dans la culture nord-américaine. Des camps de vacances pour les enfants sur le thème du diabète (en général du diabète de type I ou du pré-diabète pour les enfants obèses) sont proposés via l'ADA. Bien qu'en partie sponsorisée, ce sont des camps de vacances demandant une participation financière aux familles.

La situation sanitaire engendrée par le COVID-19 a entraîné un changement au niveau de ce genre d'activités collectives. L'ADA a mis en place les « imagine camps » proposant des activités réalisées lors des sessions de camps de vacances via internet.

La notion de communauté ne se résume pas qu'aux enfants : une plateforme complète sous la forme d'un forum est également disponible via le site de l'ADA et permet à des diabétiques à travers tous les États-Unis de partager leurs expériences, leurs questions et de communiquer sur leurs solutions du quotidien. Il est important de préciser que ce forum est également visible par des professionnels de santé et géré par des administrateurs informés sur le sujet du diabète ce qui permet de limiter la propagation de fausses informations ou de « conseils » qui pourraient être dangereux pour les utilisateurs du forum.

L'aspect financier étant une des pierre angulaire de la prise en charge des pathologies chroniques aux États-Unis, le site internet de l'ADA propose également de la vulgarisation en matière de droits, notamment de droit du travail, droit d'assurance et d'indemnisation pour faciliter les accès aux traitements antidiabétiques.

### 3.2 Le dépistage des patients à risque

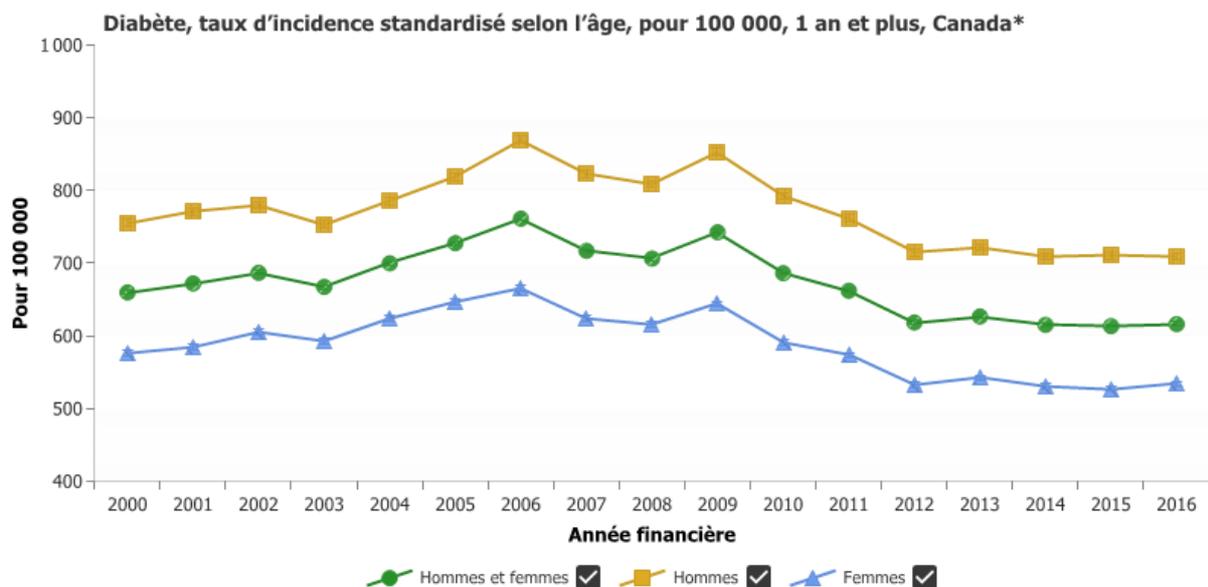
Les consultations médicales n'étant pas prises en charge pour tous les patients, et en particulier pour les patients avec le moins de revenus et sans assurance santé, le dépistage du pré-diabète et du diabète par un médecin n'est pas toujours faisable. C'est pourquoi des tests d'orientation diagnostique ont été fait pour être utilisés directement par les patients afin qu'ils déterminent eux même leur niveau de risque et la nécessité de voir un médecin pour poser un diagnostic. Un test de risque de pré-diabète est disponible et reprend les principaux critères de risque : l'âge, le sexe, les antécédents familiaux et personnel, la santé cardio-vasculaire et l'IMC. Chaque réponse correspond à un score, un score supérieur à 5 invite le patient à prendre un rendez-vous médical pour un dépistage. Le test en question est disponible en annexe 3.

Ces tests s'inscrivent dans le National Diabetes Prevention Program mis en place par les Centers for Disease Control and Prevention directement en relation avec le département de santé gouvernemental et en association avec l'ADA.

## B. Le Canada

### 1. Epidémiologie

Le diabète est une maladie chronique importante en terme de prévalence au Canada. Les dernières estimations concerne l'année 2016 où 6,16 % de la population du Canada était diagnostiquée diabétique (133). Comme pour les autres pays, plus d'hommes que de femmes sont touchés, avec 7,09 % de la population masculine contre 5,34 % de la population féminine. Ces données englobent aussi bien les diabétiques de type 1 que les diabétiques de type 2. Cependant les cas de diabète de type 1 sont en quantité négligeables au niveau statistiques faces aux cas de diabète de type 2. Après un pic entre 2006 et 2009 où en moyenne le diagnostic de diabète concernait 7,5 % de la population, la prévalence a diminué de plus d'un pourcent et à tendance à stagner sur plusieurs années.



Infobase de la santé publique  
Agence de la santé publique du Canada  
<https://sante-infobase.canada.ca>  
Courriel : [phac.infobase.aspc@canada.ca](mailto:phac.infobase.aspc@canada.ca)

Fichiers de données du Système Canadien de Surveillance des Maladies Chroniques fournis par les provinces et les territoires, en date d'août 2019 (données jusqu'à 2016–2017). Pour plus d'information sur l'interprétation des données voir les notes ci-dessous.

\*Les données du Nunavut sont exclues avant 2005–2006.

\*Les données du Yukon sont exclues avant 2010–2011.

\*Les données de la Nouvelle-Écosse sur les personnes âgées de 1 à 19 ans sont exclues.

\*Les données de la Saskatchewan n'étaient pas disponibles pour 2016–2017.

Figure 29 : Taux d'incidence standardisé du diabète pour 100 000 habitants au Canada (134)

Les personnes de 75 à 84 ans représentaient en 2014 66 % des hommes atteints de diabète et 52,9 % des femmes (134). Il est à noter que comparativement à l'incidence de diabète en fonction de l'âge dans les autres pays décrits, les diabétiques Canadiens ont tendance à être plus âgés.

D'après le dernier rapport en date de Diabetes Canada, les statistiques concernant le diabète ne seraient pas tout à fait les mêmes que celle du site gouvernemental. En effet en 2020 la prévalence du diabète de type 1 et de type 2 au Canada est estimée à 10 % de la population soit 3 772 000 canadiens. Si l'on compte en plus les personnes non diagnostiquées et les personnes en situation de pré-diabète, ce pourcentage s'élève à 29 % de la population canadienne soit 11 232 000 personnes.

Une estimation du coût du diabète a également été faite autant pour la société que par individu. Ce coût s'élève en 2020 à 3,8 milliards de Dollars Canadiens pour le système de santé et en moyenne 1500 Dollars Canadien par an et par diabétique en dépense personnelles pour un traitement antidiabétique oral.

### Estimation de la prévalence et des coûts du diabète

Prévalence (1)	2020	2030
Diabète (diagnostics de type 1 et de type 2)	3 772 000 / 10 %	4 891 000 / 12 %
Diabète (type 1)	5 à 10 % des cas de diabète	
Diabète (diagnostics de type 1 et de type 2 + cas de type 2 non diagnostiqués) et prédiabète combinés	11 232 000 / 29 %	13 559 000 / 32 %
Augmentation de la prévalence du diabète (diagnostics de type 1 et de type 2) entre 2020 et 2030	30 %	
Coûts directs pour le système de santé	3,8 milliards de \$	4,9 milliards de \$
Dépenses personnelles engagées chaque année (2)		
Diabète de type 1 - plusieurs injections d'insuline par jour	Entre 1 100 \$ et 2 600 \$	
Diabète de type 1 - traitement par pompe à insuline	Entre 1 400 \$ et 4 900 \$	
Diabète de type 2 - prise de médicaments par voie orale	Entre 1 200 \$ et 1 900 \$	

Figure 30 : Prévion statistique sur 10 ans de la prévalence du diabète et des coûts engendrés au Canada (134)

En ce qui concerne les comorbidités, les derniers chiffres avancés par Diabetes Canada sont les suivants :

- 25,1 % des diabétiques sont atteints d'une rétinopathie diabétique
- 15 à 25 % des diabétiques présente une ulcération du pied
- 3 fois plus de risque pour les personnes diabétiques d'être hospitalisées pour un problème cardiaque

- 12 fois plus de risques pour les personnes diabétiques d'être hospitalisées pour une néphropathie

Des analyses statistiques sont également menées en fonction des sous-groupes de populations, notamment des populations autochtones. En effet, la prévalence du diabète chez les adultes des Premières Nations vivant hors réserve et chez les adultes métis est respectivement 5,9 et 3,1 fois plus élevée que chez les adultes non autochtones.

## 2. Les Guidelines

Les Guidelines concernant le diabète sont harmonisés sur tout le territoire Canadien. Elles sont mise à jour tous les 5 ans et publiées par Diabetes Canada.

En ce qui concerne les traitements antihyperglycémiants pour le diabète de type 2 au Canada, les premières recommandations sont assez proches des recommandations Françaises (135). La prescription médicamenteuse réalisé par un spécialiste endocrinologue ou par le médecin traitant repose sur l'HbA1c. Si la cible pour l'hémoglobine glyquée du patient n'est pas atteinte mais que le delta reste inférieur à 1,5 %, seules les règles hygiéno-diététiques sont appliquées pour une durée de trois mois. Passé ce délai, si la cible n'est toujours pas atteinte un traitement médicamenteux est envisagé. En cas d'une hémoglobine glyquée supérieure de 1,5 % par rapport à la cible applicable au patient, un traitement par metformine est envisagé en première intention.

<b>Cibles de contrôle glycémique</b>	
<b>A1C%</b>	<b>Cibles</b>
<b>≤6,5</b>	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie si à faible risque d'hypoglycémie*
<b>≤7,0</b>	<b>LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2</b>
<b>7,1</b>	<b>7,1-8,0%</b> : Dépendance fonctionnelle*
↓	<b>7,1-8,5%</b> : Hypoglycémie sévère récurrente et/ou non perception de l'hypoglycémie
↓	<b>7,1-8,5%</b> : Espérance de vie limitée
<b>8,5</b>	<b>7,1-8,5%</b> : Personne âgée frêle et/ou avec démence†
Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'hyperglycémie symptomatique et les complications aiguës et chroniques	

Fin de vie : Mesure de l'A1C non recommandée. Éviter hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie.  
 \* Selon la classe de médication antihyperglycémiante utilisée et les caractéristiques de la personne  
 † Voir le chapitre sur le Diabète et la personne âgée

Figure 31 : Cibles de contrôle glycémiques en fonction du patient (135)

En cas d'hyperglycémie symptomatique et/ou de décompensation métabolique, c'est à dire un état de déshydratation, une acidocétose ou un état hyperosmolaire, une insulinothérapie peut être envisagée d'emblée avec ou sans ajout de metformine.

En revanche, en seconde ligne de traitement applicable en cas d'échec de la première ligne, trois médicaments entrent en jeu d'emblée en cas de maladie cardio-vasculaire : l'empaglifozine, le liraglutide et le canagliflozine. En effet, il a été démontré que ces médicaments présentaient un intérêt dans la réduction de la mortalité liée à des événements cardiovasculaires et rénaux. Il est à noter que la prise en compte des maladies cardio-vasculaire est directement intégrée dans la prise en charge du diabète. Dans le cas où le patient ne présente pas de maladies cardiovasculaires, le choix de la médication repose sur des considérations cliniques et non pas sur des schémas généralisés. Si le patient est à risque d'hypoglycémie et/ou en situation de surpoids, les agents de choix sont les inhibiteurs du DPP-4, les agonistes des récepteurs au GLP-1 ou les inhibiteurs du SGLT-2. Si le patient n'est pas particulièrement à risque le praticien va prendre en compte l'état physiopathologique et les préférences du patients afin d'adapter son traitement.

Il est à noter que dans les Guidelines Canadiennes, les nouvelles molécules dans le traitement du diabète ont été prises en compte. De plus, les maladies cardiovasculaires comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle ou encore les maladies cérébrovasculaires et/ou carotidiennes mais aussi microvasculaires comme les rétinopathie, l'insuffisance rénale ou les neuropathie sont intégrés dans l'algorithme de prise en charge du diabète. La vision du patient diabétique de type 2 est beaucoup plus globale et adaptée à une approche transversale des pathologies.

### 2.1 Suivi du diabète

Pour la gestion du suivi du diabète, un tableau de simplification a été mis en place afin d'assurer une surveillance des points essentiels pour le patient. Le système ACTIONSS permet de reprendre point par point les critères principaux à surveiller chez le patients. Le suivi du taux d'HbA<sub>1c</sub> est la première ligne de surveillance et la seule concernant directement le diabète. La mesure de la cholestérolémie, la mesure de la tension artérielle ainsi que l'adaptation des traitements pharmacologiques en cas de besoin représentent une part importante du suivi cardio-vasculaire. La modification des habitudes de vie et le maintien d'une alimentation adaptée et d'une pratique sportive régulière font également partie du suivi du diabète. Le tabagisme est également pris en compte dans les modifications des habitudes de vie. La gestion des risques de complication est également encadrée avec une fréquence recommandée des rendez-vous chez les différents spécialistes. Et enfin la gestion des états dépressifs souvent liés aux maladies chroniques fait partie intégrante du suivi.

<b>ACTIONSS de la gestion du diabète</b>		<b>Cible des lignes directrices</b> (ou objectif personnalisé)
<b>A</b>	Cible d' <b>A1C</b>	A1C ≤7,0% (ou ≤6,5% afin de ↓ risque d'IRC et rétinopathie) Si prise d'insuline ou de sécrétagogues de l'insuline, évaluer le risque d'hypoglycémie et assurer la conduite automobile sécuritaire
<b>C</b>	Cible de <b>cholestérol</b>	C-LDL <2,0 mmol/L (ou réduction de >50% du taux de base)
<b>T</b>	Cible de <b>tension artérielle</b>	TA<130/80 Évaluer risque de chute si traitement
<b>I</b>	<b>Interventions</b> sur le mode de vie	150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée par semaine et exercices de résistance 2-3 fois par semaine Habitudes alimentaires saines (i.e. régime méditerranéen, faible indice glycémique)
<b>O</b>	<b>Ordonnances – Médication pour diminuer risque de MCV</b>	iECA/ARA (si MCV, âge ≥55 ans avec facteurs de risque, OU complications du diabète) Statine (si MCV, âge ≥40 ans pour type 2, OU complications du diabète) AAS (si MCV) iSGLT-2/aGLP-1 avec bénéfices CV démontrés (si diabète de type 2 avec MCV et cible A1C non atteinte)
<b>N</b>	<b>Non fumeur – sevrage du tabac</b>	Si fumeur : demander permission de donner conseil, organiser thérapie et procurer support
<b>S</b>	<b>S'occuper du dépistage des complications</b>	Cœur : ECG tous les 3 à 5 ans si âge ≥40 ans OU complications du diabète Pieds : Monofilament/vibration annuellement ou plus souvent si anormal Reins : Vérifier DFGe et RAC annuellement ou plus souvent si anormal Rétinopathie: type 1 - annuellement; type 2 - q 1 à 2 ans
<b>S</b>	<b>Santé psychologique</b> du patient	Établir des objectifs personnalisés (voir onglet « Établir un objectif personnalisé ») Évaluer le stress, la santé mentale, et les préoccupations, financières ou autres

Une bourse éducative a été offerte partiellement par AstraZeneca, l'alliance Boehringer-Ingelheim Canada/Eli Lilly Canada, et Novo Nordisk Canada Inc. afin de produire cette ressource. Diabète Canada remercie ces organisations pour leur implication dans la cause du Diabète au Canada. © Diabète Canada 2018

Figure 32 : Suivi du diabète en suivant le schéma ACTIONSS (135)

### 3. Cas particulier du Québec

#### 3.1 Le système de prise en charge des soins

Au Canada, les systèmes de soins sont gérés directement par les ministères de la santé de chaque province (136). Il y a donc des différences notables entre les prises en charge des frais de santé d'une province à l'autre. Sont inclus dans les frais de santé : les rendez vous

médicaux chez le médecin généraliste ainsi que certains traitements pharmaceutiques en respectant certaines quantités. Malgré les différences entre provinces, une couverture minimale est appliquée quelque soit la province.

L'organisme provincial en charge du remboursement des frais médicaux au Québec est la RAMQ (137). Deux options sont disponibles pour le remboursement des médicaments : le régime d'assurance médicament public et le régime d'assurance médicament privé. Le régime public permet un remboursement des médicaments prévu sur la liste des médicaments remboursés au Québec à hauteur de 63 % avec une franchise mensuelle de 21,75\$ Canadiens. Ce système est semblable au système d'assurance maladie en France. Le régime privé est obligatoire à partir du moment où il est accessible. C'est à dire que si une personne se voit proposer un régime d'assurance médicament par son employeur, elle ne peut pas le refuser au bénéfice du régime d'assurance médicament public. Les régime d'assurance privé permettent un meilleur remboursement des frais de santé autant pour les médicaments que pour les consultations médicales.

Il est donc intéressant de noter que le choix du traitement pour les habitants du Québec ayant les revenus les plus faibles est moins dépendant du prix du traitement que pour les diabétiques vivant dans la plupart des autres provinces du Canada. Il n'y a pas de « hiérarchisation » des traitements antidiabétiques en dehors de la metformine qui reste la première ligne de traitement.

### 3.2 Les responsabilités du pharmacien

Conformément à la loi P-10, r. 8.2 (138) (139) un.e pharmacien.ne Québécois ayant reçu la formation appropriée a la possibilité de prolonger et d'ajuster l'ordonnance d'un médecin. Si cela est nécessaire pour le patient, la.e pharmacien.ne est autorisé à modifier un dosage ou une posologie afin d'assurer à son patient une prise en charge optimale. A la suite de ces modifications, la.e pharmacien.ne doit préciser au dossier du patient les modifications apportées et la justification de ces modifications. Il doit également prévenir le médecin de la prolongation ou des modifications effectuées.

Ces ajustements se font à la suite d'entretiens avec le patient en espace de confidentialité. Les pharmacien.nes exerçant au Québec peuvent prescrire des analyse de biologie médicale et les interpréter (140). Cela permet d'appuyer les modifications de dosage ou de posologie ou encore d'expliquer au patient la raison de certains effets indésirables et donc de les perdre en charge.

Cette loi facilite grandement la prise en charge des patients Québécois qui n'ont pas toujours la possibilité d'obtenir une consultation médicale rapide. De plus cela favorise les relations confraternelles entre médecins et pharmacien.

## 4. Les outils pour les patients

### 4.1 Les ressources en ligne

Différents sites internet sont disponibles en anglais et en français pour les diabétiques afin de leur fournir des informations pratiques et fiables sur leur pathologie et la façon de gérer de manière optimale leur quotidien. C'est le cas du site internet de Diabète Québec qui est une organisation à but non lucratif. Il offre des informations claires et adaptées à propos de toutes les facettes du diabète :

- L'organisation de l'activité sportive et des événements ponctuels avec des conseils aussi bien sur les différents types d'activités sportive à réaliser facilement que sur la façon de gérer un traitement lors des voyages.
- L'alimentation avec des exemples concrets de plats à réaliser, des conseils sur les produits plus ou moins riches en glucides ainsi que des articles traitant des apports alimentaires plus en détail.
- La gestion psychologique de la pathologie avec des aides à la gestion du stress.
- Le fonctionnement de la pathologie et des traitements avec des explications simplifiées et accessibles.

Différents documents d'informations sont également disponibles directement sur le site et proviennent de sources vérifiées.

Le site Diabetes Canada est également une source fiable d'informations, cependant la plupart des pages disponibles sur le site sont rédigées en anglais et donc s'adresse principalement aux anglophones.

### 4.2 CANRISK

Le questionnaire CANRISK disponible sur internet mais également en version imprimable permet aux patients de calculer leur risque de développer un diabète. Il a été développé par l'agence de santé publique du Canada en 2011. C'est un outil simple d'utilisation, réalisable par le patient seul ou avec l'aide d'un.e pharmacien.ne et permettant d'orienter un patient vers une consultation médical ou non. Le questionnaire est disponible en annexe 4.

Les différentes questions abordées concernent les principaux critères augmentant le risque de développer un diabète :

- L'âge,
- Le sexe,

- L'IMC,
- Le tour de taille (entrant aussi dans le diagnostique du syndrome métabolique),
- L'activité physique,
- L'alimentation,
- Les antécédents médicaux tels que l'hypertension, le diabète gestationnel et la mise au monde d'un enfant de 4,1kg ou plus,
- Les antécédents familiaux de diabète,
- L'origine ethnique,
- Le niveau d'étude,

A chaque question le patient ajoute des points à son score. Plus le score est élevé, plus le patient est à risque de développer un diabète ou de faire déjà parti des personnes diabétiques non encore diagnostiquées. En dessous de 21 points, le risque est considéré comme faible, au-dessus de 33 le risque est considéré comme élevé et entre ces deux scores, le risque est considéré comme moyen. A partir d'un risque moyen, une consultation médicale est recommandée.

## Conclusion :

Une ouverture sur le monde permet au pharmacien.ne d'officine d'aujourd'hui de mieux prendre en charge ses patients. La France est un des seul pays au monde où l'accès au soin est possible pour tout le monde sans restriction pour les personnes aux revenus les plus faibles. Les aspects financiers et administratifs de chaque pays explique en partie l'orientation prise par ses derniers dans la prise en charge des pathologie. Cependant, cela ne nous empêche pas de transposer les pratiques pertinentes à notre pratique quotidienne. Ce genre de comparaison constructive s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de notre pratique. Vont suivre quelles que piste pouvant être pertinente à intégrer dans notre pratique du quotidien.

## Les conseils aux patients

L'Allemagne et ses conseils nutritionnels chiffrés est un bon exemple pour apporter des conseils concrets aux patients en demande d'informations. Il faut toutefois faire attention car les données chiffrées (par exemple : ne pas dépasser 25g de sucre par jour) peuvent sembler inaccessible à certains patients. Il est de notre ressort de transposer une information difficile à comprendre pour un patient en une information accessible à tous et qui reste concrète. Limiter les aliments transformés est un conseil plus simple à comprendre et très concret.

En terme d'objectifs pour l'activité physique, l'Allemagne place la bar assez haut en proposant un minimum de 150 minutes d'activité sportive modérée par semaine contre 60 minutes par semaine dans les recommandations Anglaise. Cette différence du simple au double permet de relativiser les différents conseils à donner aux patients. En effet, si les conseils peuvent aller de simple au double d'un pays à l'autre, pourquoi ne pas adapter au patient plutôt que d'adapter au pays ? En se basant sur le minimum recommencé d'une heure de sport par semaine, il est possible de décliner le nombre d'heures et l'intensité de l'effort directement en fonction du patient.

Beaucoup de ressources sont disponibles sur internet provenant de plusieurs pays différents. Si chaque site est généralement rédigé dans la langue de son pays hôte, la plupart des sites internet proposent une partie de ses pages rédigées en anglais. Ainsi, pour les patients anglophones, la connaissance par la.e pharmacien.ne de support internet provenant de différents pays, permet de diversifier les conseils et d'explorer des pistes nouvelles pour adapter son mode de vie. Pour les patients n'ayant pas la possibilité d'apprendre l'anglais, nous pouvons nous efforcer de le traduire les informations qui pourraient leur être utile.

## **Le pré-diabète**

Si le pré-diabète est mis sur le devant de la scène aux États-Unis, il reste peu connu et rarement pris en compte en France. Pourtant une sensibilisation aux prémices de la pathologie diabétique pourrait éviter de nombreux cas de diabète avéré et donc le développement de complications directement liées au diabète. Il serait par exemple judicieux d'inclure le diagnostic du pré-diabète ainsi que sa prise en charge dans les guides de pratique clinique.

Les pharmaciennes étant des professionnels de santé de première ligne, il serait possible d'inclure les normes du pré-diabète dans les campagnes déjà existantes de dépistage du diabète en pharmacie d'officine. Ainsi, lors d'une campagne de dépistage à l'officine, les patients présentant une glycémie capillaire à jeun supérieure à 100 mg/dl seraient invités à répondre à un questionnaire un peu plus poussé afin de déterminer s'ils entrent dans la définition du pré-diabète ou non. Avec le poids, les antécédents familiaux et personnels, la tension, les habitudes de vie et la cholestérolémie (si connue par le patient), un profil rapide peut être établi et permettra la communication de ces données au médecin traitant avec l'accord du patient.

## **Le choix des traitements**

En France, l'accès aux soins est un droit pour tous. Le système de sécurité sociale et de complémentaire santé solidaire assure à chacun une prise en charge de la consultation médicale jusqu'au traitement médicamenteux. C'est un avantage considérable comparé à d'autres pays, notamment nord-américains, pour assurer au mieux la santé des patients.

Cependant, c'est ce même système qui entraîne un retard dans l'actualisation des thérapeutiques disponibles pour des causes administratives et de remboursement. En effet, les médecins comme les patients vont préférentiellement choisir une thérapie remboursée, or pour qu'une thérapie soit remboursée il faut l'aval de la HAS. Cela entraîne pour le diabète, des guidelines en décalage avec celles de nos voisins Européens ou Nord-américains. Les nouveaux traitements pharmacologiques comme les anti DPP-4, les inhibiteurs du GLP-1 ou encore les inhibiteurs du SGLT-2 tardent à arriver dans les habitudes des prescripteurs en raison de leur place en 3ème ligne de traitement dans les recommandations. Pourtant ces traitements ont montré des bénéfices non négligeables notamment au niveau rénal et cardiaque ou pour les patients en situation de surpoids. De plus, la France est un des derniers pays à encore utiliser très largement les sulfamides hypoglycémiantes malgré leurs nombreux effets indésirables. Et pour cause, ces médicaments se trouvent encore en seconde ligne de traitement du diabète de type 2, juste après la metformine.

Une mise à jour des recommandations de 2013 de la HAS pourrait aider à améliorer la prise en charge des patients diabétiques en élargissant l'éventail thérapeutique disponible. Ces recommandations pourraient s'appuyer sur celles de l'ADA qui sont mises à jour très

régulièrement et qui prennent en compte les modifications proposées par les professionnels de santé via leur plateforme en ligne.

### ***Suivi et adaptation du traitement***

Au Québec, les pharmaciennes peuvent apporter une réponse directe aux patients pour ce qui est de l'adaptation de leur traitement. Le pharmacien qui est le professionnel de santé le plus accessible sur un territoire si vaste peut directement modifier les posologies d'un antidiabétique si le patient est en hypoglycémie ou si au contraire, il n'atteint pas les objectifs glycémiques. En France, nous sommes obligés de renvoyer le patient chez son médecin traitant pour chaque changement de dosage ou de posologie. Une évolution du métier de pharmacien vers un pharmacien « apte à modifier une posologie » pourrait non seulement optimiser le suivi de la pathologie des patients mais également contribuer à réduire le coût financier pour la Sécurité Sociale.

## Bibliographie :

1. Mosbah H, Andreelli F. Physiologie de la sécrétion d'insuline: Physiology of insulin secretion. Médecine Mal Métaboliques. 2012;6(3):215-9.
2. Hoang D-T, Matsunari H, Nagaya M, Nagashima H, Millis JM, Witkowski P, et al. A Conserved Rule for Pancreatic Islet Organization. PLOS ONE. 2014;9(10):e110384.
3. Mosbah H, Andreelli F. Physiologie de la sécrétion d'insuline: Physiology of insulin secretion. Médecine Mal Métaboliques. 2012;6(3):215-9.
4. Hoang D-T, Matsunari H, Nagaya M, Nagashima H, Millis JM, Witkowski P, et al. A Conserved Rule for Pancreatic Islet Organization. PLOS ONE. 2014;9(10):e110384.
5. Entree autre ose glucose glycolyse Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Universite Angers biochimej [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/5EntreeAutresOses/1EntreeAutOses.htm>
6. Guerre-Milio M. Les transporteurs d'hexoses.
7. Role de l'insuline de GLUT4 et du glucagon dans la regulation de la glycolyse Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/6ModuleS5BG2/ZsuiteTDS5BG2/3RoleInsulinGlucagon/1RoleInsulinGlucagon.htm>
8. Regulation glucose glycolyse glycolysis kinase protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/6RegulGlycolyse/1RegulGLYCOLYSE.html>
9. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Diabètes de type MODY. EMC-Endocrinologie-Nutrition 2016;13(2):1-13 [Article 10-366-D-40].
10. Métabolisme des glucides - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/biochimie/metabolisme-des-glucides.html>
11. Joshi SR, Parikh RM, Das AK. Insulin History, Biochemistry, Physiology and Pharmacology. 2007;55:7.
12. The Journal of the Association of Physicians of India. - NLM Catalog - NCBI [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/7505585>
13. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation [Internet]. 2006 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/)
14. Reference GH. Type 2 diabetes [Internet]. Genetics Home Reference. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/type-2-diabetes>
15. Etude Entred 2007-2010 [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010](http://maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010)
16. SIMON D, BOURGEON M, BALKAU B, ESCHWEGE E, CHARLES M-A. Insulinosensibilité et groupes ethniques. /data/revues/12623636/00270002/215/ [Internet]. 17 févr 2008 [cité 15 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/79999>
17. Diabète : causes et facteurs favorisants [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/causes-facteurs-favorisants>
18. FEDECARDIO | Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
19. Les méfaits du tabac sur votre diabète [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur:

- <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques/effet-tabac-diabete>
20. Grasset E. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. :22.
  21. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L, et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;142(1):171-6.
  22. 9789242565256-fre.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1>
  23. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2370-6.
  24. Rétinopathie diabétique [Internet]. SNOF. 2012 [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedie/r%C3%A9tinopathie-diab%C3%A9tique>
  25. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2011;2(4):243-7.
  26. Insuffisance rénale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
  27. guide\_parours\_de\_soins\_mrc\_web.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf)
  28. Ashok S, Ramu M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes centre in South India. *J Assoc Physicians India.* 2002;50:546-50.
  29. Diabetic neuropathy [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2596705/pdf/95.pdf>
  30. | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/>
  31. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546-51.
  32. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
  33. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):643-8.
  34. ARTÉRIOPATHIE DES MEMBRES INFÉRIEURS CHEZ LE DIABÉTIQUE. /data/revues/12623636/00230006/541/ [Internet]. 17 févr 2008 [cité 23 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/79668>
  35. Le pied diabétique [Internet]. Diabète Québec. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/le-pied-diabetique/>
  36. Vital Durand D, Le Jeunne C. DOROSZ Guide pratique des médicaments. 35ème édition. (MALOINE).
  37. Thériaque [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
  38. Viollet B, Foretz M, Andreelli F. Metformine: le point sur les mécanismes d'action. *Edimark*; 2012.
  39. GLUCOPHAGE 1000 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/glucofage\\_1000\\_mg\\_cp\\_pelli\\_c\\_sec-7617-contre\\_indications.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/glucofage_1000_mg_cp_pelli_c_sec-7617-contre_indications.html)
  40. Lalau J. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stage 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 2018;
  41. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med.* 2009;37(7):219-2196.
  42. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation.* 2010;19(6):539-44.
  43. CT-15582\_GLUCOR\_PIS\_RI\_Avis1\_CT15582.pdf

- [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15582\\_GLucOR\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT15582.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15582_GLucOR_PIS_RI_Avis1_CT15582.pdf)
44. GLUCOR 100 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/glucor\\_100\\_mg\\_cp\\_sec-7618-interactions.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/glucor_100_mg_cp_sec-7618-interactions.html)
  45. DIASTABOL 100 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/diastabol\\_100\\_mg\\_cp-5122-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/diastabol_100_mg_cp-5122-effets_indesirables.html)
  46. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. *Diabetes*. 2002;51(suppl 3):S368-76.
  47. Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1506-13.
  48. NOVONORM 0,5 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/novonorm\\_0\\_5\\_mg\\_cp-12032-pharmacocinetique.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/novonorm_0_5_mg_cp-12032-pharmacocinetique.html)
  49. Kumar R, Kerins DM, Walther T. Cardiovascular safety of anti-diabetic drugs. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(1):32-43.
  50. Netgen. Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-571/Protection-cardio-renale-par-les-inhibiteurs-des-SGLT2-gliflozines-d-EMPA-REG-OUTCOME-a-CANVAS>
  51. Netgen. Acidocétose euglycémique : une complication des inhibiteurs du SGLT2 [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-565/Acidocetose-euglycemique-une-complication-des-inhibiteurs-du-SGLT2>
  52. forxiga-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf)
  53. jardiance-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_fr.pdf)
  54. invokana-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_fr.pdf)
  55. actos-epar-product-information\_en.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actos-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actos-epar-product-information_en.pdf)
  56. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):705-26.
  57. JANUVIA 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/januvia\\_100\\_mg\\_cp\\_pellic-79132-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/januvia_100_mg_cp_pellic-79132-effets_indesirables.html)
  58. XELEVIA 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/xelevia\\_100\\_mg\\_cp\\_pellic-79135-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/xelevia_100_mg_cp_pellic-79135-effets_indesirables.html)
  59. GALVUS 50 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/galvus\\_50\\_mg\\_cp-82757-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/galvus_50_mg_cp-82757-effets_indesirables.html)
  60. ONGLYZA 5 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/onglyza\\_5\\_mg\\_cp\\_pellic-95937-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/onglyza_5_mg_cp_pellic-95937-effets_indesirables.html)
  61. trajenta-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_fr.pdf)

62. CT-13552\_VIPIDIA\_PIC\_INS\_Avis2mod28102014\_CT13552.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13552\\_VIPIDIA\\_PIC\\_INS\\_Avis2mod28102014\\_CT13552.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13552_VIPIDIA_PIC_INS_Avis2mod28102014_CT13552.pdf)
63. BYDUREON 2 mg pdre/solv p susp inj LP en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/bydureon\\_2\\_mg\\_pdre\\_solv\\_p\\_susp\\_inj\\_lp\\_en\\_stylo\\_prerempli-148732-formes\\_et\\_presentations.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/bydureon_2_mg_pdre_solv_p_susp_inj_lp_en_stylo_prerempli-148732-formes_et_presentations.html)
64. BYETTA 5 µg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/byetta\\_5\\_g\\_sol\\_inj\\_en\\_stylo\\_p\\_rerempli-77854-formes\\_et\\_presentations.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/byetta_5_g_sol_inj_en_stylo_p_rerempli-77854-formes_et_presentations.html)
65. OZEMPIC 0,25 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ozempic\\_0\\_25\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_stylo\\_prerempli-199129-interactions.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ozempic_0_25_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-199129-interactions.html)
66. TRULICITY 0,75 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/trulicity\\_0\\_75\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_stylo\\_prerempli-149844-formes\\_et\\_presentations.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/trulicity_0_75_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-149844-formes_et_presentations.html)
67. VICTOZA 6 mg/ml sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/victoza\\_6\\_mg\\_ml\\_sol\\_inj\\_en\\_stylo\\_prerempli-94254-formes\\_et\\_presentations.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/victoza_6_mg_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-94254-formes_et_presentations.html)
68. CT-17176\_OZEMPIC\_PIC\_INS\_Avis3\_CT17176.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17176\\_OZEMPIC\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT17176.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17176_OZEMPIC_PIC_INS_Avis3_CT17176.pdf)
69. Bon Usage des insulines et de leurs stylos - Le stylo à insuline [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/1\\_stylo\\_.html](http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/1_stylo_.html)
70. cepp-869.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-869.pdf>
71. Belgique [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.bd.com/fr-be>
72. Le traitement du diabète [Internet]. Ajd. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/le-traitement/>
73. VIDAL - Diabète de type 1 - Prise en charge [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1708/diabete\\_de\\_type\\_1/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1708/diabete_de_type_1/prise_en_charge/)
74. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca/443/fr/article?contentid=1738&language=French>
75. Les urgences hyperglycémiques [Internet]. Diabète Québec. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/hypoglycemie-et-hyperglycemie/les-urgences-hyperglycemiques/>
76. fiasp-product-monograph-french.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AF/FILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/fiasp-product-monograph-french.pdf>
77. novorapid-product-monograph.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AF/FILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/novorapid-product-monograph.pdf>
78. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0083150.htm>
79. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0083150.htm>
80. insuman-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insuman-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insuman-epar-product-information_fr.pdf)
81. humalog-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_fr.pdf)
82. Apidra.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <http://products.sanofi.ca/fr/Apidra.pdf>
  83. insulatard-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information_fr.pdf)
  84. Résumé des caractéristiques du produit - UMULINE NPH KWIKPEN 100 UI/1 mL, suspension injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60464222&typedoc=R>
  85. Insulines [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/insulines>
  86. Les urgences hyperglycémiques [Internet]. Diabète Québec. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/hypoglycemie-et-hyperglycemie/les-urgences-hyperglycemiques/>
  87. levemir-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_fr.pdf)
  88. tresiba-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_fr.pdf)
  89. tresiba-product-monograph-fr.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/tresiba-product-monograph-fr.pdf>
  90. levemir-product-monograph.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/levemir-product-monograph.pdf>
  91. abasaglar-previously-abasria-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abasaglar-previously-abasria-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abasaglar-previously-abasria-epar-product-information_fr.pdf)
  92. lantus-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_fr.pdf)
  93. toujeo-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_fr.pdf)
  94. anx\_144590\_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190328144590/anx\\_144590\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190328144590/anx_144590_fr.pdf)
  95. novomix-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novomix-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novomix-epar-product-information_fr.pdf)
  96. module-4-l-insuline-diabete-mc.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://ciusssmcq.ca/telechargement/406/module-4-l-insuline-diabete-mc>
  97. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. 2020;32.
  98. Le diabète en France en 2016 : état des lieux [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: [/listes-des-actualites/le-diabete-en-france-en-2016-etat-des-lieux](#)
  99. Entred 3 [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: [/etudes-et-enquetes/entred-3](#)
  100. 7v\_referentiel\_2clics\_diabete\_060215.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v\\_referentiel\\_2clics\\_diabete\\_060215.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf)
  101. Kengne AP, Beulens JW, Peelen LM, Moons KG, van der Schouw YT, Schulze MB, et al. Non-invasive risk scores for prediction of type 2 diabetes (EPIC-InterAct): a validation of existing models. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):19-29.

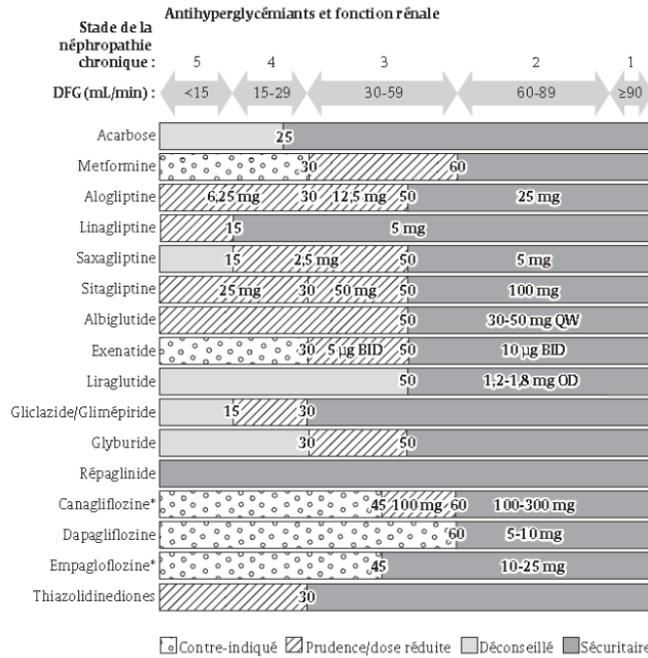
102. guide\_methodologique\_recommandations\_pour\_la\_pratique\_clinique.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_recommandations\\_pour\\_la\\_pratique\\_clinique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf)
103. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 2004-810 2004.
104. reco2 clics\_\_diabete\_type\_2.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2 clics\\_\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2 clics__diabete_type_2.pdf)
105. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
106. CT-17253\_VICTOZA\_PIC\_REEV\_Avis2\_CT17253.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17253\\_VICTOZA\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT17253.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17253_VICTOZA_PIC_REEV_Avis2_CT17253.pdf)
107. Émile C. Le point sur la standardisation de l'HbA1c. *Datarevues099259450019400-40121* [Internet]. 18 juill 2008 [cité 24 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/178574>
108. Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399-400.
109. Autosurveillance de la glycémie [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/autosurveillance-glycemie/autosurveillance-glycemie>
110. La glycémie [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie>
111. guide\_parours\_de\_soins\_mrc\_web.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf)
112. Krempf PM, de Nantes C. Rapport sur l'évolution du métier de diététicien. :40.
113. Obésité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>
114. Elsevier. Diabète de type II et exercice [Internet]. Elsevier Connect. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/diabete-de-type-ii-et-activite-physique>
115. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques)
116. Accueil | Centre Régional de Ressources et de Compétences en Education Thérapeutique du Patient [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.crrcetp.fr/>
117. APSMC - Le Diabète... dialoguer, partager, apprendre ensemble | Centre Régional de Ressources et de Compétences en Education Thérapeutique du Patient [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.crrcetp.fr/carte-interactive/apsmc-diabete>
118. Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/>
119. 20200302\_133352\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf)
120. Who we are | About [Internet]. NICE. NICE; [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are>
121. Type 2 diabetes in adults overview - NICE Pathways [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults>

122. Deutsche Diabetes Gesellschaft: Diabetologe DDG [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/weiterbildung/diabetologe-ddg.html>
123. Rüdiger Landgraf, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(1):S73-92.
124. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S73-92.
125. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. 2020;32.
126. Bureau UC. Income, Poverty and Health Insurance Coverage in the U.S.: 2018 [Internet]. The United States Census Bureau. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.census.gov/newsroom/press-releases/2019/income-poverty.html>
127. Metformin Prices, Coupons & Patient Assistance Programs [Internet]. Drugs.com. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/price-guide/metformin>
128. Diabetes Prevention Program (DPP) | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/diabetes-prevention-program-dpp>
129. Benefits to Your Practice | National Diabetes Prevention Program | Diabetes | CDC [Internet]. 2019 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/diabetes/prevention/benefits.html>
130. Group DPPR. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa012512?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa012512?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
131. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;11.
132. Home | ADA [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.diabetes.org/>
133. Système canadien de surveillance des maladies chroniques (SCSMC) [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://sante-infobase.canada.ca/scsmc/outil-de-donnees/>
134. Canada A de la santé publique du. Le diabète au Canada [Internet]. aem. 2017 [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/diabete-canada-faits-saillants-systeme-surveillance-maladies-chroniques.html>
135. CPG-quick-reference-guide-web-FR.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://guidelines.diabetes.ca/docs/fr/CPG-quick-reference-guide-web-FR.pdf>
136. Immigration R et CC. Soins de santé au Canada [Internet]. aem. 2009 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/immigration-refugies-citoyennete/services/nouveaux-immigrants/nouvelle-vie-canada/soins-sante-carte.html>
137. Montant à payer pour les médicaments | Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://ramqinter.prod.acquia-sites.com/fr/citoyens/assurance-medicaments/montant-a-payer-medicaments>
138. Règlement sur la prolongation ou l'ajustement d'une ordonnance d'un médecin par un pharmacien et sur la substitution d'un médicament prescrit [Internet]. RLRQ c P-10, r. 19.1. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/P-10,%20r.%2019.1>
139. Règlement sur les activités de formation des pharmaciens pour l'ajustement d'une ordonnance d'un médecin et la substitution d'un médicament prescrit [Internet]. RLRQ c P-10, r. 1.2. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/P-10,%20r.%201.2>
140. Règlement sur la prescription et l'interprétation par un pharmacien des analyses de laboratoire [Internet]. RLRQ c P-10, r. 18.3. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/P-10,%20r.%2018.3>

# Annexes

## Annexe 1

### Antihyperglycémiantes et fonction rénale



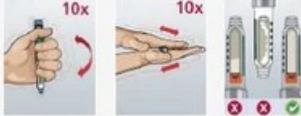
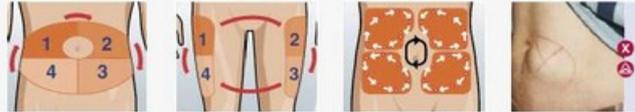
Association canadienne du diabète - 2016

\*Ne pas débuter si le DFG est < 60 ml/min/m<sup>2</sup>.  
Le médicament peut être continué si le DFG diminue entre 45 et 59 ml/min/m<sup>2</sup>

Annexe 2

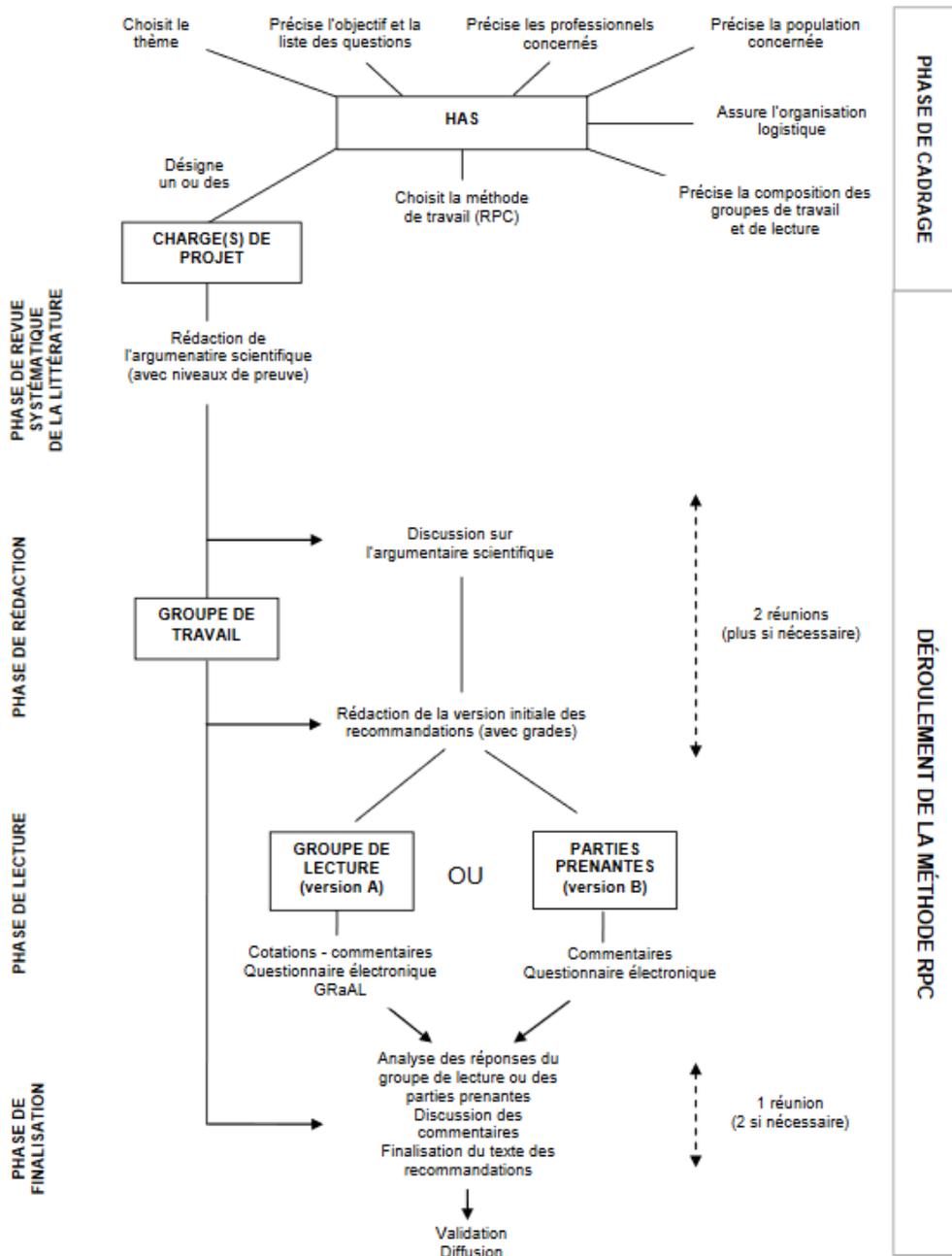
NOUVELLES RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES INJECTIONS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DIABETE

L'AIGUILLE A STYLO A 4 MM EST LA LONGUEUR QUI DOIT ETRE UTILISEE QUELQUE SOIT L'AGE, LE SEXE OU LA CORPULENCE DU PATIENT. LES AIGUILLES A STYLO PLUS LONGUES AUGMENTENT LES RISQUES D'INJECTION INTRAMUSCULAIRE.

	LONGUEUR D'AIGUILLE	CONSEILS D'INJECTION
EN GÉNÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 mm</li> <li>• 5 mm</li> </ul>	 <p>Injection perpendiculaire sans pli cutané</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 6 mm</li> </ul> <p><i>Épaisseur de la peau est ± 2 mm pour tout le monde</i></p>	 <p>Injection perpendiculaire avec pli cutané</p>
	<p><b>Pour chaque longueur d'aiguille:</b> s'il y a un risque d'injection intramusculaire (IM) (la distance de la surface de la peau jusqu'au muscle est inférieure ou égale à la longueur de l'aiguille) = faire un pli cutané et injecter l'insuline avec un angle de 90°. <b>Chez les enfants de 6 à 14 ans:</b> des aiguilles / seringues de 6 mm peuvent être utilisées mais l'injection doit se faire avec un angle de 45° sans pli cutané pour s'assurer de rester dans le tissu sous-cutané et donc éviter une injection intramusculaire.</p>	
INSULINE	<p>Faites tourner et renversez (faire tourner 10 fois, renverser 10 fois) les insulines troubles jusqu'à ce que les cristaux soient remis en suspension (solution devient d'un blanc laiteux).</p>	
INJECTION	<p>Placer l'aiguille à stylo au centre du stylo. Purger 2 unités avant chaque injection. Injecter perpendiculaire sans pli cutané en utilisant des aiguilles courtes. Laisser l'aiguille dans la peau le temps de compter jusqu'à 10 après avoir enfoncé le piston. Puis, enlever l'aiguille de la peau selon le même angle que celui d'insertion.</p>	
		
ROTATION	<p>La zone d'injection est répartie en quadrants en utilisant un quadrant par semaine et en passant d'un quadrant à l'autre dans un sens cohérent (par ex., sens des aiguilles d'une montre). Les injections dans un même quadrant doivent être espacées de 1 cm afin de limiter le risque de lipohypertrophie.</p>	
		
SITE D'INJECTION	<p>Les sites recommandés pour l'injection sont l'abdomen, les cuisses et les fesses. L'auto-injection dans les bras est déconseillé.</p>	
		
RÉUTILISATION	<p>Les aiguilles de stylo ne doivent être utilisées qu'une fois. Elles ne sont plus stériles après usage. Il y a un lien entre la réutilisation de l'aiguille et la lipohypertrophie. Il y a aussi un lien entre la réutilisation et les injections douloureuses ou les saignements.</p>	
		

Source: Nouvelles recommandations pour l'administration d'insuline. BD © 2016.

Annexe 3



QUESTIONNAIRE CANADIEN  
SUR LE RISQUE DE DIABÈTE

# CANRISK

## → Êtes-vous à risque?



Les questions qui suivent vous aideront à déterminer si vous êtes à risque de prédiabète ou de diabète de type 2. Le prédiabète est un état qui se caractérise par une glycémie plus élevée que la moyenne, mais pas suffisamment pour poser un diagnostic de diabète. Vous pouvez être atteint de prédiabète ou de diabète de type 2 non diagnostiqué sans présenter de signes ou de symptômes manifestes.

Le fait de connaître votre niveau de risque vous aidera à faire maintenant des choix sains qui vous permettront de réduire ce risque, voire même de prévenir l'apparition du diabète.

Répondez aux questions de façon aussi honnête et complète que possible. Si vous le souhaitez, un ami ou un membre de votre famille peut vous aider à remplir le questionnaire. Les réponses sont complètement confidentielles. Répondez à toutes les questions et inscrivez le nombre de points dans la case située à droite. Additionnez ensuite les points pour calculer votre note totale.

**Le questionnaire est destiné aux adultes âgés de 40 à 74 ans.**

### → LE RISQUE DE DÉVELOPPER LE DIABÈTE AUGMENTE AVEC L'ÂGE.

**1. Choisissez votre groupe d'âge :**

- 40-44 ans
- 45-54 ans
- 55-64 ans
- 65-74 ans

0 point  
7 points  
13 points  
15 points

**2. Quel est votre sexe?**

- Homme
- Femme

6 points  
0 point

### → LA TAILLE ET LE POIDS INFLUENT SUR LE RISQUE DE DÉVELOPPER LE DIABÈTE.

**3. Combien mesurez-vous et combien pesez-vous?**

Sur le tableau d'IMC ci-dessous, encerclez votre taille (à gauche du tableau), puis votre poids (dans le bas du tableau). Trouvez le point de croisement de votre taille et de votre poids et déterminez dans quelle zone vous vous trouvez. Par exemple, si vous mesurez 5 pieds et 2 pouces (ou 157,5 cm) et que vous pesez 163 livres (ou 74 kg), vous vous situez dans la zone GRISE PÂLE.

**Indiquez à quel groupe vous appartenez parmi les suivants :**

- Zone blanche (IMC inférieur à 25)
- Zone grise pâle (IMC entre 25 et 29)
- Zone grise foncée (IMC entre 30 et 34)
- Zone noire (IMC supérieur à 35)

0 point  
4 points  
9 points  
14 points

**TAILLE**

IMC	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34					
6'4"	122	135	148	161	174	187	200	213	226	239	252	265	278	291	304	317	330	343	356	369	382	395	408					
6'3"	120	133	146	159	172	185	198	211	224	237	250	263	276	289	302	315	328	341	354	367	380	393	406					
6'2"	118	131	144	157	170	183	196	209	222	235	248	261	274	287	300	313	326	339	352	365	378	391	404					
6'1"	116	129	142	155	168	181	194	207	220	233	246	259	272	285	298	311	324	337	350	363	376	389	402					
6'0"	114	127	140	153	166	179	192	205	218	231	244	257	270	283	296	309	322	335	348	361	374	387	400					
5'11"	112	125	138	151	164	177	190	203	216	229	242	255	268	281	294	307	320	333	346	359	372	385	398					
5'10"	110	123	136	149	162	175	188	201	214	227	240	253	266	279	292	305	318	331	344	357	370	383	396					
5'9"	108	121	134	147	160	173	186	199	212	225	238	251	264	277	290	303	316	329	342	355	368	381	394					
5'8"	106	119	132	145	158	171	184	197	210	223	236	249	262	275	288	301	314	327	340	353	366	379	392					
5'7"	104	117	130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286	299	312	325	338	351	364	377	390					
5'6"	102	115	128	141	154	167	180	193	206	219	232	245	258	271	284	297	310	323	336	349	362	375	388					
5'5"	100	113	126	139	152	165	178	191	204	217	230	243	256	269	282	295	308	321	334	347	360	373	386					
5'4"	98	111	124	137	150	163	176	189	202	215	228	241	254	267	280	293	306	319	332	345	358	371	384					
5'3"	96	109	122	135	148	161	174	187	200	213	226	239	252	265	278	291	304	317	330	343	356	369	382					
5'2"	94	107	120	133	146	159	172	185	198	211	224	237	250	263	276	289	302	315	328	341	354	367	380					
5'1"	92	105	118	131	144	157	170	183	196	209	222	235	248	261	274	287	300	313	326	339	352	365	378					
5'0"	90	103	116	129	142	155	168	181	194	207	220	233	246	259	272	285	298	311	324	337	350	363	376					
4'11"	88	101	114	127	140	153	166	179	192	205	218	231	244	257	270	283	296	309	322	335	348	361	374					
4'10"	86	99	112	125	138	151	164	177	190	203	216	229	242	255	268	281	294	307	320	333	346	359	372					
4'9"	84	97	110	123	136	149	162	175	188	201	214	227	240	253	266	279	292	305	318	331	344	357	370					
4'8"	82	95	108	121	134	147	160	173	186	199	212	225	238	251	264	277	290	303	316	329	342	355	368					
POIDS (kg)	44	47	50	53	56	59	62	65	68	71	74	77	80	83	86	89	92	95	98	101	104	107	110	113	116	119	122	125
POIDS (lb)	97	103	110	117	123	130	136	143	150	156	163	169	176	183	189	196	202	209	216	222	229	235	242	249	255	262	268	275

**4. À l'aide d'un ruban à mesurer, mesurez votre tour de taille à la hauteur du nombril.**

Prenez la mesure après avoir expiré (ne retenez pas votre souffle) et inscrivez le résultat sur la ligne prévue à cet effet. Cochez ensuite la case correspondante. (Remarque : Cela n'a rien à voir avec la taille de vos pantalons.)



**HOMME – Tour de taille :** \_\_\_\_\_ pouces OU \_\_\_\_\_ cm

- Moins de 94 cm ou 37 pouces
- Entre 94 et 102 cm ou 37 et 40 pouces
- Plus de 102 cm ou 40 pouces

0 point  
4 points  
6 points



**FEMME – Tour de taille :** \_\_\_\_\_ pouces OU \_\_\_\_\_ cm

- Moins de 80 cm ou 31,5 pouces
- Entre 80 et 88 cm ou 31,5 et 35 pouces
- Plus de 88 cm ou 35 pouces

0 point  
4 points  
6 points

→ **LE NIVEAU D'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET LES HABITUDES ALIMENTAIRES PEUVENT INFLUER SUR LE RISQUE DE DÉVELOPPER LE DIABÈTE.**

5. **Faites-vous habituellement de l'activité physique, comme de la marche rapide, au moins 30 minutes par jour?**

*L'activité peut être pratiquée au travail ou à la maison.*

- Oui  
 Non

0 point  
1 point

Note

6. **À quelle fréquence mangez-vous des légumes ou des fruits?**

- Tous les jours  
 Pas tous les jours

0 point  
2 points

→ **L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE, L'HYPERGLYCÉMIE ET DES FACTEURS LIÉS À LA GROSSESSE SONT ASSOCIÉS AU DIABÈTE.**

7. **Un médecin ou un membre du personnel infirmier vous a-t-il déjà dit que vous faisiez de l'hypertension artérielle OU avez-vous déjà pris des médicaments contre l'hypertension artérielle?**

- Oui  
 Non ou je ne sais pas

4 points  
0 point

8. **Avez-vous déjà eu un résultat de glycémie élevé lors d'une analyse sanguine, d'une maladie ou d'une grossesse?**

- Oui  
 Non ou je ne sais pas

14 points  
0 point

9. **Avez-vous déjà donné naissance à un bébé pesant 9 livres (4,1 kg) ou plus?**

- Oui  
 Non, ne sais pas ou sans objet

1 point  
0 point

→ **CERTAINS TYPES DE DIABÈTE SONT HÉRÉDITAIRES.**

10. **Est-ce qu'un membre de votre famille a déjà eu un diagnostic de diabète?**

*Cochez TOUTES les réponses qui s'appliquent.*

- Mère  
 Père  
 Frères et sœurs  
 Enfants  
 Autre  
 Non ou ne sais pas

2 points  
2 points  
2 points  
2 points  
0 point  
0 point

**Additionnez les points.**

*Le total dans cette section ne peut pas dépasser 8 points.*

*(Deux points par catégorie; ne pas compter de multiples enfants ou parents plus d'une fois.)*

11. **Veillez cocher la case correspondant au groupe ethnique de vos parents biologiques :**

MÈRE PÈRE

- Blanc (type caucasien)  
 Autochtone  
 Noir (Afro-Antillais)  
 Asiatique de l'Est (Chinois, Vietnamien, Philippin, Coréen, etc.)  
 Asiatique du Sud (Indien-Oriental, Pakistanais, Sri-Lankais, etc.)  
 Autres personnes de couleur (Latino-Américain, Arabe, Asiatique de l'Ouest)

0 point  
3 points  
5 points  
10 points  
11 points  
3 points

**Choisissez la note la plus haute seulement.**

*N'additionnez pas la note du père et celle de la mère. (La note dans cette section ne peut pas dépasser 11 points.)*

→ **D'AUTRES FACTEURS SONT ASSOCIÉS AU DIABÈTE.**

12. **Quel est le plus haut niveau de scolarité que vous ayez atteint?**

- Études secondaires ou moins  
 Diplôme d'études secondaires  
 Études collégiales ou universitaires  
 Diplôme d'études collégiales ou universitaires

5 points  
1 point  
0 point  
0 point

Note Totale

Additionnez les points obtenus aux questions 1 à 12

Ces résultats ne remplacent en aucun cas un véritable diagnostic clinique, mais s'ils vous inquiètent, nous vous recommandons d'en parler avec un professionnel de la santé (p. ex. médecin de famille, infirmière praticienne, pharmacien).

**Moins de 21 → Faible risque**  
Votre risque de développer le prédiabète ou le diabète de type 2 est assez faible, mais on gagne toujours à conserver un mode de vie sain.

**21 à 32 → Risque modéré**  
Selon les facteurs de risque que vous avez indiqués, votre risque de développer le prédiabète ou le diabète de type 2 est modéré. Vous pouvez consulter un professionnel de la santé pour discuter de votre risque d'avoir le diabète.

**33 et plus → Risque élevé**  
Selon les facteurs de risque que vous avez indiqués, votre risque de développer le prédiabète ou le diabète de type 2 est élevé. Vous pouvez consulter un professionnel de la santé pour discuter un test de glycémie.

**Le diabète est une maladie chronique grave. S'il n'est pas soigné, il peut entraîner des maladies du cœur ou des reins et d'autres problèmes de santé.**

Bien qu'il soit impossible de modifier des facteurs comme l'âge, le sexe, les antécédents familiaux et l'origine ethno-culturelle, un changement dans votre style de vie peut influencer sur des facteurs comme le poids, l'activité physique, l'alimentation et le tabagisme.

Si votre IMC est supérieur à 25, perdre du poids peut vous aider à réduire le risque de développer le diabète de type 2. Même un léger changement de votre poids ou de votre degré d'activité physique peut réduire ce risque. Adoptez une alimentation saine et équilibrée et privilégiez les légumes, les fruits et les grains entiers. Consultez le Guide alimentaire canadien pour obtenir des idées utiles. Si vous êtes inactif, commencez doucement et augmentez graduellement votre niveau d'activité. Consultez votre médecin avant d'entreprendre un programme d'exercice.

Si vous fumez, il n'est jamais trop tard pour arrêter. Chaque geste que vous posez pour améliorer votre état de santé compte!

**Merci d'avoir rempli le Questionnaire canadien sur le risque de diabète.**





**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : PASSON Seanne ..... INE : 0905037874V

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 29 | 10 | 2020 à 18h30 Amphithéâtre ou salle : Pauliny

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

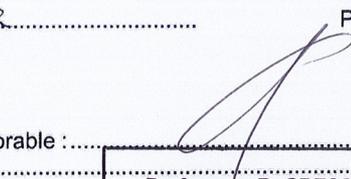
Nom : GRESSIER .....

Prénom : Bernard .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 22/05/2020  
Signature: 

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

Avis du président du jury

Nom : BELARBI .....

Prénom : Karim .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 22/05/2020  
Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 14/10/2020

Le Doyen

  
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/ 2020



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom : MASSON**  
**Prénom : Jeanne**

**Titre de la thèse : Comparaison France - Europe - Amérique du Nord dans la prise en charge du patient diabétique de type 2**

**Mots-clés :** Diabète, Diabète de type 2, Anti-diabétiques oraux, Nouveaux anti-diabétiques, Insulinothérapie, Utilisation des traitements anti-diabétiques, Guidelines internationales, Comparaison des prises en charge du diabète, État des lieux épidémiologiques pour le diabète

---

**Résumé :**

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui touche près d'un habitant sur dix dans les pays industrialisés. Les projections statistiques publiés régulièrement dans l'ATLAS de l'OMS sont en faveur d'une évolution croissante de ce chiffre dans les années à venir. Il est donc primordial de savoir prendre en charge ces patients diabétiques voués à être de plus en plus nombreux. Au centre de l'intérêt d'un bon nombre de laboratoires pharmaceutique, les traitements contre le diabète sont en constante évolution. Cependant tous les pays ne suivent pas cette évolution au même rythme. Chaque pays construit ses propres recommandations et a ses propres habitudes en matière de prise en charge. En France, la prise en charge de cette pathologie est connue de tous les professionnels de santé et fait partie intégrante du quotidien des pharmaciens. Toutefois, une comparaison des pratiques internationales peut aider à mettre en avant nos points forts, consolider nos points faibles et améliorer nos habitudes.

**Membres du jury :**

**Président :** Dr Karim BELARBI, Maître de conférence, Université de Lille

**Assesseur(s) :** Pr Bernard GRESSIER, Professeur de pharmacologie, Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Dr Christine HORNER, Senior Medical Manager – Medical Affairs Diabetes Switzerland, Docteur en médecine