

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

**Soutenue publiquement le 21 janvier 2025
Par Venel Laurette**

La prise en charge du diabète dans la pancréatite chronique alcoolique

Membres du jury :

Présidente et Directrice de thèse : LALLOYER Fanny, MCU-HDR, Pharmacien,
UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : GRESSIER Bernard, PU-PH, HDR, Pharmacien, UFR3S-Pharmacie,
Université de Lille

Membre extérieure : MANCHE Vanessa, Pharmacien-Titulaire d'officine, Pharmacie
Manche, Ecques

 	LISTE GREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	<u>DUPIRE</u>	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

J'adresse mes plus vifs remerciements aux membres du jury :

- Madame Lalloyer, présidente du jury, qui a accepté de me soutenir dans l'écriture et dans l'élaboration de cette thèse.
- Monsieur Gressier, qui a accepté de faire partie de mon jury
- Madame Manche, qui m'a donné l'opportunité d'évoluer au sein de son officine et qui m'a soutenue dans ce projet.

Je remercie ma famille, mes parents et mes frères pour leur présence et leur soutien. Ce sont des piliers et je sais qu'ils croient énormément en moi.

Une attention toute particulière pour mon compagnon, Lucas, toujours présent dans les bons et dans les moments difficiles. Ces encouragements m'ont permis d'aller au bout de mes rêves.

Durant toutes mes années d'étude, j'ai fait de belles rencontres et j'espère que celles-ci resteront dans ma vie encore longtemps.

Je remercie l'accueil que m'a fait Monsieur Bout et son équipe durant mes premiers stages. Ils ont su me prodiguer des conseils essentiels.

Mes remerciements à l'équipe de la Pharmacie Manche, dans laquelle je travaille depuis un peu plus d'un an, pour avoir facilité mon intégration. Aujourd'hui, c'est un véritable plaisir de travailler avec eux.

Je ne peux pas citer toutes les personnes que je souhaite remercier, mais je sais que celles-ci se reconnaîtront et savent que je pense fort à elles.

Table des matières

Liste des abréviations	15
Liste des figures.....	16
Liste des annexes	17
I. Introduction	18
II. La pancréatite chronique alcoolique	19
A. Définition de la pancréatite chronique	19
B. L'anatomie et les fonctions du pancréas	19
1. Anatomie	19
a. La localisation du pancréas	19
b. Les subdivisions du pancréas	20
c. Le parenchyme pancréatique	20
d. La vascularisation du pancréas	21
2. La fonction endocrine	23
a. L'insuline	23
a.1. L'action de l'insuline	23
a.2 La production de l'insuline	23
a.3. La structure de l'insuline	24
a.4. La libération de l'insuline dans l'organisme	25
a.5. Les récepteurs à insuline	27
b. Le glucagon	27
c. La somatostatine	28
d. Le polypeptide pancréatique	28
3. La fonction exocrine	29
C. Épidémiologie	31
D. L'addiction à l'alcool	32
1. Définition de l'addiction	32
2. Le système de la récompense	32
a. La découverte du système de la récompense	32
b. Le fonctionnement du système de la récompense	33
3. Le craving	35
4. La tolérance	35
5. Le sevrage	35
E. Physiopathologie	35
F. Les signes cliniques	37
1. La douleur	37
2. L'amaigrissement	37

3.	L'insuffisance pancréatique exocrine	38
4.	Le diabète pancréatoprive	38
G.	Le diagnostic et la prise en charge	38
1.	La douleur	38
a.	L'évaluation de la douleur chez les patients	38
b.	La prise en charge des accès douloureux	39
2.	L'insuffisance pancréatique exocrine	40
a.	Le diagnostic	40
b.	Le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine	41
3.	Le diabète pancréatoprive	41
4.	L'alcoolodépendance	42
a.	Le diagnostic	42
b.	L'initiation de la prise en charge	44
c.	La prise en charge de la dépendance	45
d.	Le traitement de maintien de l'abstinence	47
e.	Les traitements associés	48
5.	Les examens complémentaires	49
a.	Le TDM abdominal	49
b.	La cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPIRM)	49
c.	La cholangiographie rétrograde endoscopique (CPRE)	49
H.	Les complications	50
1.	Les complications aiguës	50
2.	Les complications chroniques	50
III.	<i>Le diabète pancréatoprive secondaire à une pancréatite chronique</i>	51
A.	Définition	51
B.	Physiopathologie	51
C.	Le diabète IIIc : un diabète mal diagnostiqué et mal traité	52
D.	Épidémiologie	56
E.	Diagnostic	56
1.	Le diagnostic clinique	56
2.	Le diagnostic biologique	56
F.	Complications	57
1.	Les complications aiguës	57
a.	L'hypoglycémie	57
b.	L'hyperglycémie	57
c.	L'acidocétose	58
2.	Les complications chroniques (59)	58
a.	Les microangiopathies	58
b.	Les macro-angiopathies	58

c. Les autres complications.....	59
IV. Le traitement du diabète pancréatoprive	60
A. L'insuline	60
1. La découverte de l'insuline.....	60
2. L'évolution du traitement par l'insulinothérapie.....	61
3. Les premières insulines à action prolongée.....	61
4. L'émergence de l'insuline humaine	62
5. La classification des insulines	63
a. L'insuline humaine	63
b. Les analogues de l'insuline	64
o Les analogues rapides.....	65
o Les analogues lents	67
o Les mélanges d'analogues rapides et d'insuline d'action intermédiaire	69
6. Les effets indésirables de l'insuline	69
B. La Metformine	69
1. L'intérêt de l'utilisation concomitante avec la Metformine	69
2. Le mode d'action de la Metformine.....	70
3. Les effets indésirables de la Metformine	70
C. Apprendre à vivre avec le diabète	70
1. L'apprentissage de la surveillance glycémique.....	70
2. La bonne utilisation des traitements	73
a. L'insuline.....	73
b. La Metformine	76
3. La surveillance des complications	76
4. Les mesures hygiéno-diététiques.....	78
5. La vaccination.....	80
D. Une prise en charge pluridisciplinaire	80
V. Conclusion	82
Annexes	83
Bibliographie	87

Liste des abréviations

ADH : Alcool déshydrogénase

ALDH : Aldéhyde déshydrogénase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical code

CDT : Carbohydate Deficient Transferrin

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

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

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EAL : Exploration d'anomalie Lipidique

e-DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux avec électronique

EVA : Échelle Visuelle Analogique

EVN : Échelle Visuelle Numérique

EVS : Échelle Verbale Simple

FDA : Food and Drug Administration

ICD / CIM : International Classification of Diseases / Classification internationale des maladies

IPZ : Insuline Protamine Zinc

Gamma GT : Gamma Glutamyl Transferase

MEOS : Microsomal Ethanol Oxidizing System

NPH : Neutral Protein Hagedorn

SDT : Transferrine désialylée

TGF β : Transforming Growth Factor β

TNF : Tumor Necrosis Factor

VGM : Volume Globulaire Moyen

VPD : Veines pancréatico-duodénales

Liste des figures

Figure 1 : Localisation du pancréas

Figure 2 : Les subdivisions du pancréas

Figure 3 : Schéma des cellules acineuses

Figure 4 : Vue postérieure du réseau artériel du pancréas

Figure 5 : Production de l'insuline

Figure 6 : Structure de l'insuline

Figure 7 : Structure tridimensionnelle de l'insuline

Figure 8 : Les différentes structures tridimensionnelles de la chaîne bêta de l'insuline

Figure 9 : Schéma de la libération d'insuline

Figure 10 : Récepteur à l'insuline

Figure 11 : Schéma de la libération du glucagon

Figure 12 : Système canalaire du pancréas

Figure 13 : Expérience de Olds et Milner

Figure 14 : Expérience de Schultz montrant l'activation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale

Figure 15 : Métabolisme de l'alcool

Figure 16 : Échelle Visuelle Analogique

Figure 17 : Échelle Visuelle Numérique

Figure 18 : Échelle Verbale Simple

Figure 19 : Score de Cushman

Figure 20 : Structure du Baclofène

Figure 21 : Structure du Nalméfène

Figure 22 : Structure GABA

Figure 23 : Structure Acamprosate

Figure 24 : Structure Disulfirame

Figure 25 : Structure Naltrexone

Figure 26 : Organigramme d'inclusion des patients dans l'étude

Figure 27 : Classification du diabète avant la recherche de pancréatite

Figure 28 : Structure de l'insuline de porc

Figure 29 : Production de l'insuline par génie génétique

Figure 30 : Évolution de la glycémie et du taux d'insuline au cours de la journée

Figure 31 : Structure de l'insuline lispro

Figure 32 : Structure de l'insuline glulisine

Figure 33 : Structure de l'insuline asparte

Figure 34 : Structure de l'insuline glargine

Figure 35 : Structure de l'insuline détemir

Figure 36 : Structure de l'insuline dégludec

Figure 37 : Mesure du glucose en continu vs glycémie capillaire

Figure 38 : Les sites d'injection de l'insuline

Figure 39 : Préparation du Glucagen

Figure 40 : Utilisation du Baqsimi

Figure 41 : Échelle d'index glycémique

Liste des annexes

Annexe 1 : Questionnaire CAGE-DETA

Annexe 2 : Test AUDIT

Annexe 3 : Questionnaire FACE

I. Introduction

Le diabète pancréatoprive ou diabète de type IIIc est une maladie chronique causée par un dysfonctionnement de la fonction pancréatique, peu présent dans la population générale. Cette affection se développe, dans la majorité des cas, à la suite d'une consommation excessive d'alcool.

L'alcool est une substance psychoactive qui peut avoir des conséquences néfastes à plus ou moins long terme chez les individus. A court terme, à la suite d'une intoxication aiguë, l'alcool provoque des troubles du comportement comme de l'agressivité, de la somnolence, des troubles de l'attention...

La consommation chronique d'alcool entraîne un risque important de dépendance. L'alcool fait partie des substances les plus addictives. Sa consommation excessive et abusée peut être à l'origine de symptômes de manque.

A long terme, cette forte consommation peut endommager l'organisme. Notamment le pancréas provoquant des lésions irréversibles sur sa constitution et son activité. C'est dans ces situations que des pancréatites chroniques alcooliques peuvent être diagnostiquées.

La première partie expliquera ce qu'est la pancréatite chronique : définition, rappels anatomiques, physiopathologie. Les différentes causes de pancréatite chronique seront exposées, en particulier l'intoxication alcoolique et sa prise en charge. Puis ses conséquences sur l'organisme seront présentées, avec notamment l'apparition possible d'un diabète pancréatoprive.

La deuxième partie se concentrera sur le diabète pancréatoprive. Celle-ci mettra en évidence les similitudes, mais également les disparités existantes entre les différents types de diabète.

La dernière partie développera la stratégie de prise en charge du diabète pancréatoprive associant un traitement médicamenteux à des règles hygiéno-diététiques.

II. La pancréatite chronique alcoolique

A. Définition de la pancréatite chronique

La pancréatite chronique résulte d'une inflammation chronique du pancréas qui engendre des anomalies morphologiques et fonctionnelles, entraînant le développement d'une insuffisance pancréatique exocrine puis endocrine.

Cette chronicité est responsable d'une fibrose du parenchyme pancréatique, de l'atrophie du pancréas et de l'apparition de calcification. Dans ce dernier cas, on parle de pancréatite calcifiante, qui est une forme très avancée où le rétrécissement des canaux pancréatiques et l'épaississement du suc pancréatique gênent l'écoulement et l'accumulation des sécrétions formant les calcifications (1).

B. L'anatomie et les fonctions du pancréas

1. Anatomie

a. La localisation du pancréas

Le pancréas est une glande digestive amphicrine rétropéritonéale. Cette glande se développe dans le cadre duodénal, en arrière de l'estomac et se projette au niveau des vertèbres lombaires L1 et L2 (Figure 1) (1).

Le pancréas est une glande qui mesure environ 15 centimètres de long, 7 centimètres de haut au niveau de la tête et 2 centimètres d'épaisseur. Il pèse environ quatre-vingt grammes (2).

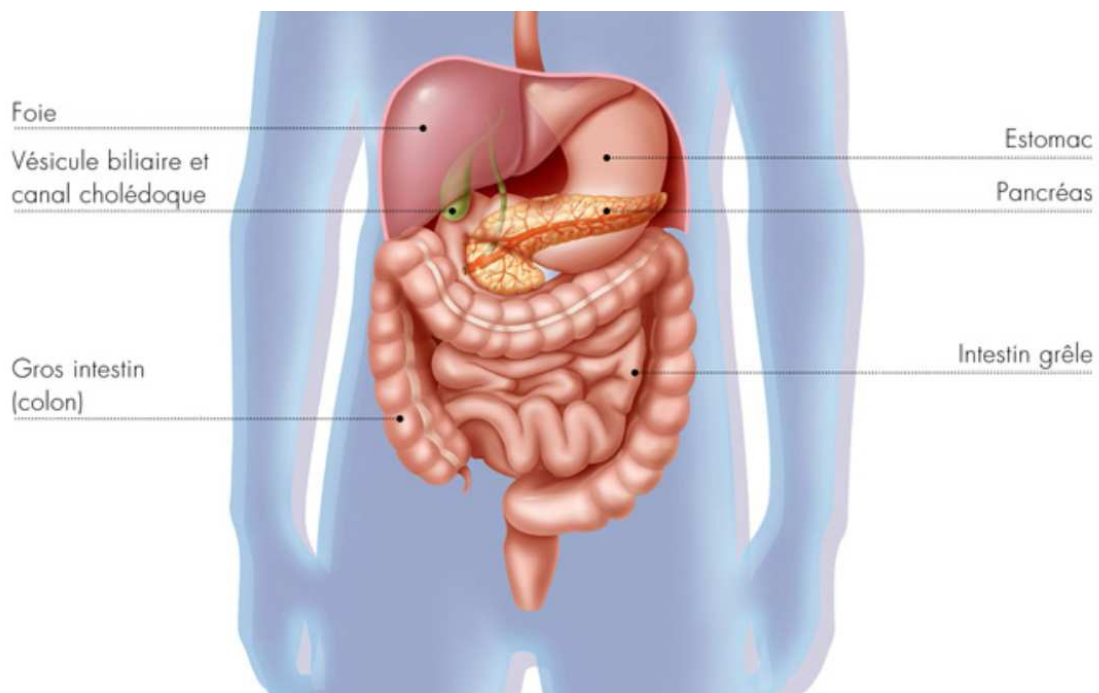


Figure 1 : Localisation du pancréas

b. Les subdivisions du pancréas

Le pancréas est scindé en quatre zones (Figure 2) (1) :

- La partie la plus développée possédant à son extrémité un crochet ou uncus correspond à la tête du pancréas.

L'empreinte duodénale laissée sur le pancréas distingue le tubercule pancréatique antérieur (pré duodéal) et le tubercule pancréatique postérieur (omental).

- Le col ou l'isthme du pancréas
- Le corps du pancréas
- La queue du pancréas

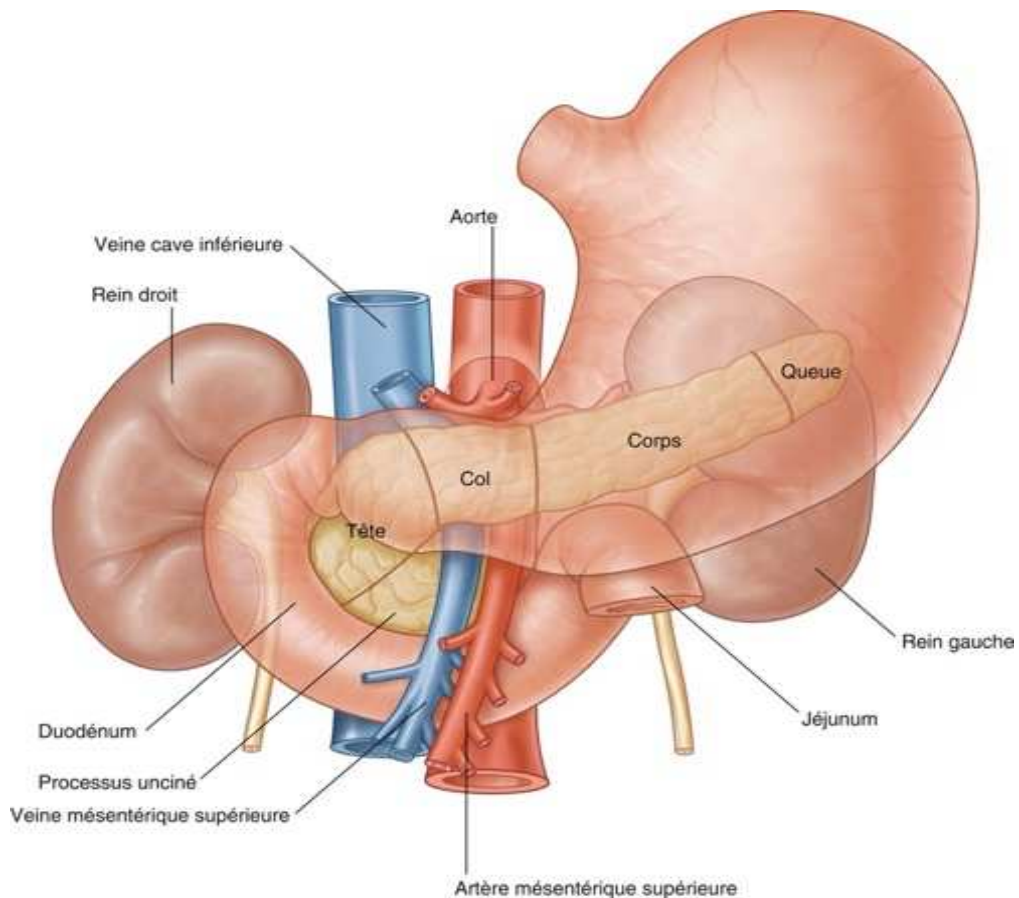


Figure 2 : Les subdivisions du pancréas

c. Le parenchyme pancréatique

Deux types de cellules sont retrouvés au niveau du parenchyme pancréatique et assurent les deux fonctions du pancréas (1) :

- La fonction exocrine est assurée par des cellules séreuses. Elles sont les plus représentées au sein du parenchyme pancréatique. Dans le pancréas, ces cellules se regroupent sous forme de « grappe » centrée autour d'un canal excréteur formant ainsi les acini ou acinus.

Les acini sont composés de cellule pyramidale, séreuse. Le noyau est en position basale. Ces cellules, produisant une grande quantité de protéines, possèdent un grand nombre de mitochondries et un large réseau de réticulum endoplasmique. Un appareil de Golgi très développé est retrouvé en position supra nucléaire. Les grains de zymogènes, au pôle apical, sont en contact direct avec la lumière de l'acinus (Figure 3) (3).

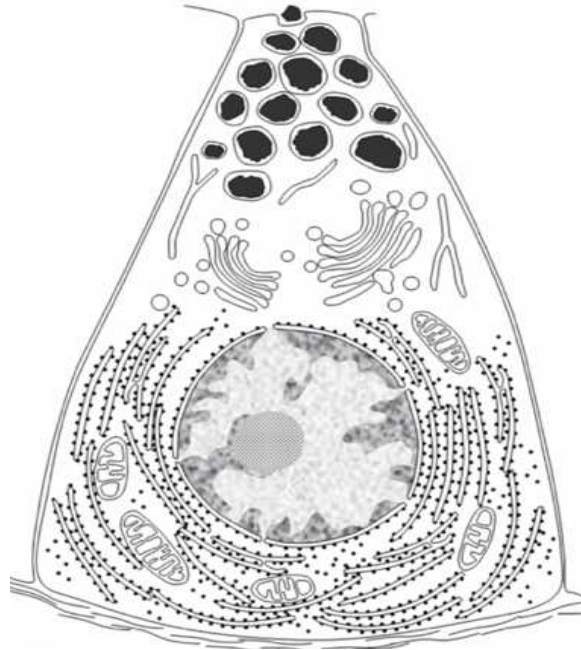


Figure 3 : Schéma des cellules acineuses

- Les îlots de Langerhans, minoritaires, sont dispersés dans le tissu exocrine et assurent la fonction endocrine du pancréas.

Ces îlots résultent de l'amas de différentes cellules endocrines capables de produire des composants distincts (4).

d. La vascularisation du pancréas

Trois artères assurent la vascularisation du pancréas : l'artère gastro duodénale, l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique (5).

On distingue deux réseaux : la vascularisation céphalique et la vascularisation corporeocaudale (Figure 4).

La vascularisation céphalique comprend :

- Les arcades pancréatico-duodénales antérieures et postérieures issues des artères pancréatico-duodénales. Les artères pancréatico-duodénales antéro supérieure et postéro supérieure sont des collatérales de l'artère gastro-

duodénale et l'artère mésentérique supérieure fournit les artères pancréatico-duodénales antéro inférieure et postéro inférieure.

La vascularisation corporéocaudale est assurée par l'artère splénique, qui donne différentes collatérales :

- Les artères pancréatiques dorsales
- L'artère grande pancréatique : à la suite de sa pénétration dans le parenchyme pancréatique, celle-ci va s'anastomoser avec l'artère pancréatique inférieure provenant de l'artère mésentérique supérieure.

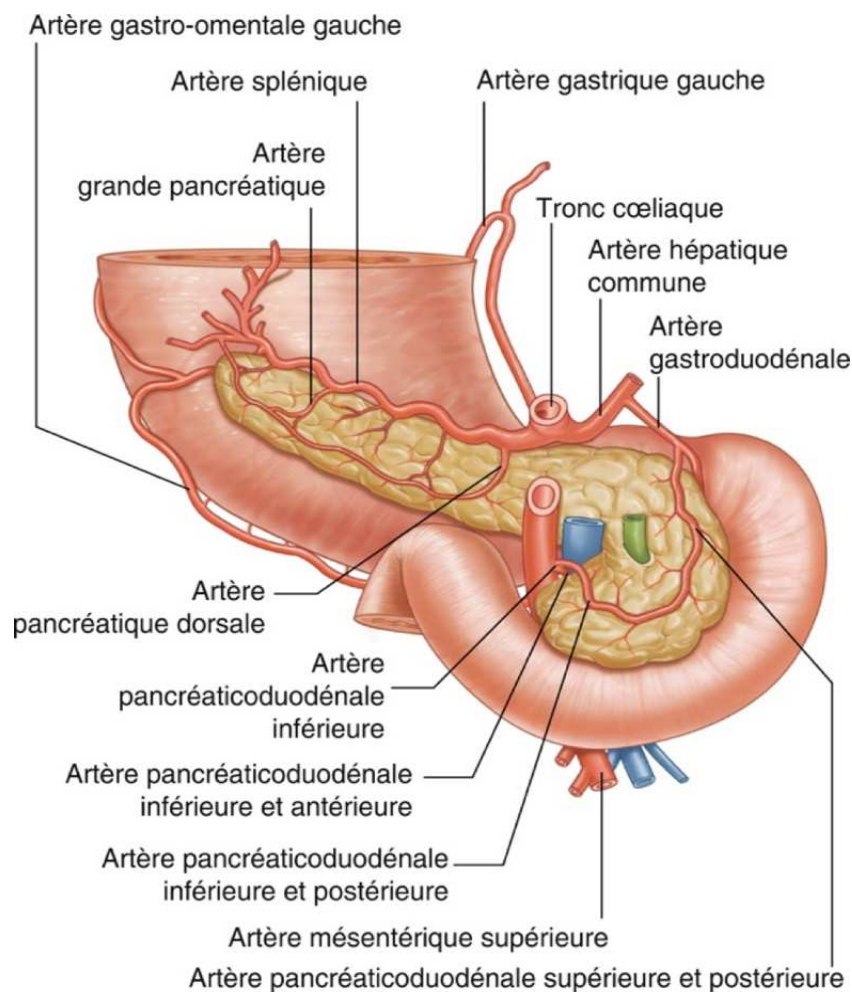


Figure 4 : Vue postérieure du réseau artériel du pancréas

Le réseau veineux est satellite au réseau artériel, ainsi on retrouve (5) :

- Quatre veines pancréatico-duodénales (VPD) : la VPD postéro-supérieure s'anastomose à la veine porte. La VPD antérosupérieure s'abouche dans le tronc veineux gastrocolique de Henlé. Les VPD inférieures se jettent dans la veine mésentérique supérieure.
- La veine splénique

2. La fonction endocrine

Cette fonction est assurée par les îlots de Langerhans. Au sein de ceux-ci, quatre types de cellules endocrines sont présentes, distinguées par la nature du composé qu'elles sécrètent :

- Les cellules α/A qui produisent le glucagon
- Les cellules β/B sécrétant de l'insuline

L'insuline et le glucagon sont des molécules qui assurent l'homéostasie glucidique.

- Les cellules δ/D qui libèrent de la somatostatine
- Les cellules γ/F qui synthétisent le polypeptide pancréatique

a. L'insuline

a.1. L'action de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémiante. Elle permet au glucose de rentrer dans les cellules pour être utilisé comme source d'énergie. Elle assure le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et les muscles. Elle est aussi capable d'inhiber la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatique. Elle inhibe également la lipolyse et favorise la lipogenèse, à savoir la fabrication de triglycérides à partir d'acides gras dans le tissu adipeux.

a.2 La production de l'insuline

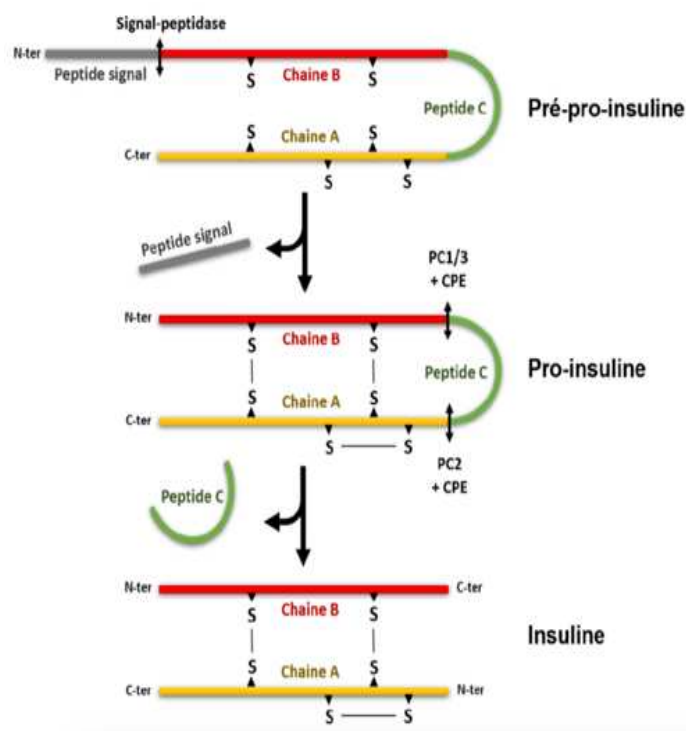


Figure 5 : Production de l'insuline

L'insuline est produite par les cellules β sous forme de pré pro-insuline. Elle sera métabolisée en pro-insuline dans le réticulum endoplasmique et en insuline au niveau de l'appareil de Golgi (Figure 5). Puis elle sera stockée dans des vésicules de sécrétion.

a.3. La structure de l'insuline

L'insuline est une protéine constituée de deux chaînes (Figure 6) (7) :

- La chaîne alpha : 21 acides aminés. Un pont disulfure est présent au sein de cette chaîne entre les résidus cystéine A6 et A11.
- La chaîne bêta : 30 acides aminés

Deux ponts disulfures relient ces deux chaînes entre les résidus CysB7 / CysA7 et CysB19 / CysA20.

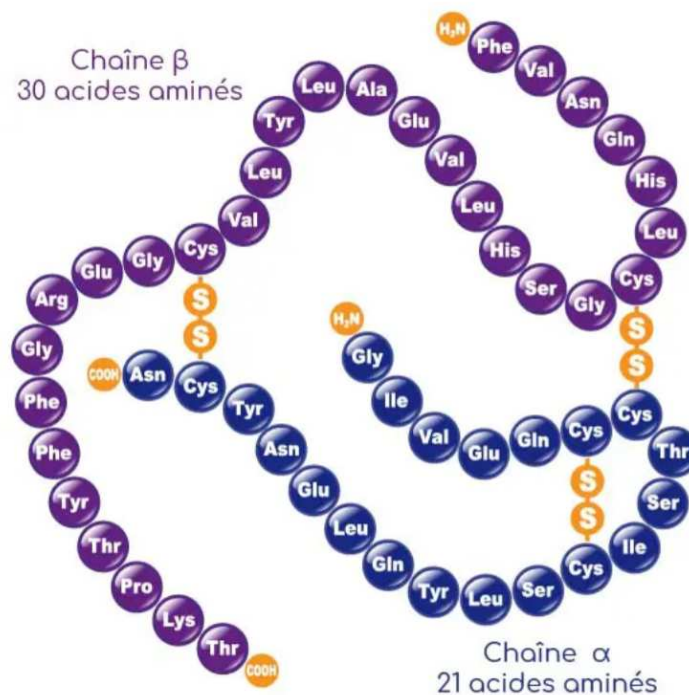


Figure 6 : Structure de l'insuline

Dans l'espace, la chaîne alpha de l'insuline forme deux hélices antiparallèles (Figure 7). La première comprend les acides aminés A1 à A8 et la seconde les acides aminés A12 à A20 (chaîne bleue sur la figure 7).

Pour la chaîne bêta, les acides aminés B9 à B19 forment une hélice et les résidus B24 à B30 forment un brin antiparallèle à l'hélice (chaîne verte sur la figure 7) (8).

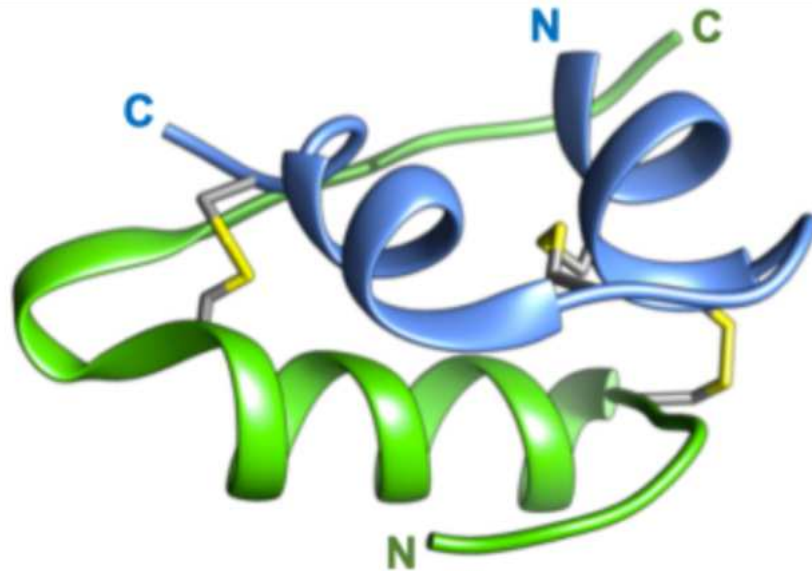


Figure 7 : Structure tridimensionnelle de l'insuline

L'extrémité N-terminale de la chaîne bêta de l'insuline est très flexible (Figure 8) (8). Ainsi, les huit premiers acides aminés de cette chaîne peuvent prendre différentes conformations comme :

- L'hélice, correspondant à la forme relaxée (R-form)
- Le brin, la forme étendue (T-form)
- Une forme mixte où seuls les deux premiers acides aminés de la chaîne sont tendus. Il s'agit de la forme détendue effilochée (Rf-form).

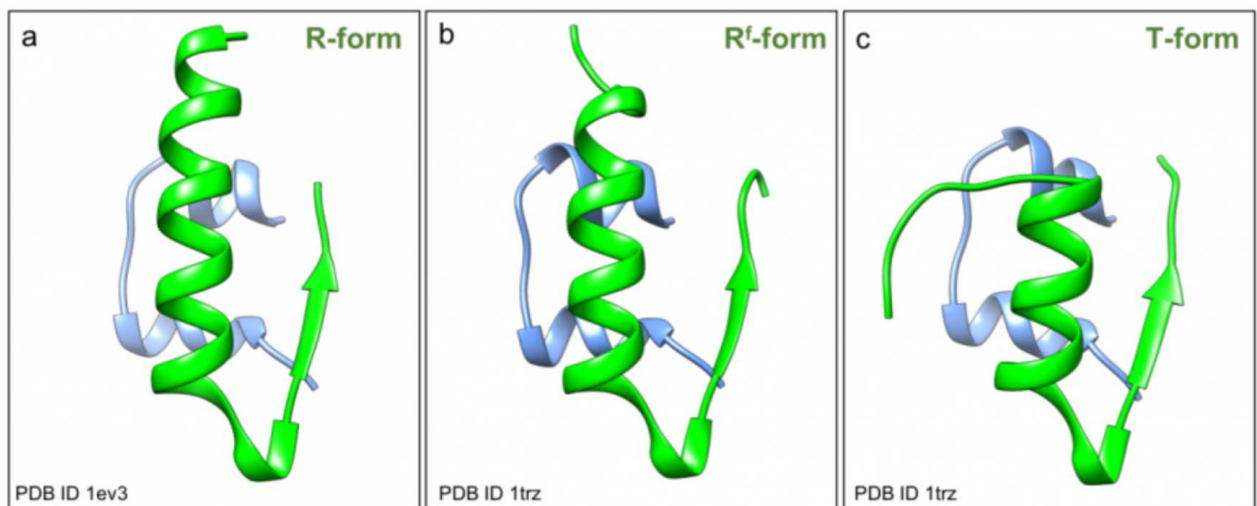


Figure 8 : Les différentes structures tridimensionnelles de la chaîne bêta de l'insuline

a.4. La libération de l'insuline dans l'organisme

Dans l'organisme, l'insuline est stockée, dans les vésicules de sécrétion, sous forme d'hexamère à pH neutre et en présence de zinc. Cette conformation est assurée par la chaîne bêta. Les monomères d'insuline s'associent via l'extrémité C-terminale

de cette chaîne et les ions zinc vont interagir avec les résidus histidine, en position 10 de cette chaîne.

Lors de la libération de ces hexamères, le changement de pH et la perte du zinc assurent la dissociation de cette structure. Cette dissociation est renforcée par la répulsion des Acide glutamique B13. La libération des monomères est essentielle, car ils constituent la forme active de l'insuline (9).

La libération de l'insuline est corrélée au taux de glucose dans le sang. Le glucose fixe les récepteurs GLUT 2 sur les cellules β afin de pénétrer dans les cellules et d'être transformé en glucose 6 phosphate, assurant le métabolisme aérobie mitochondrial. Ce métabolisme libère de l'ATP qui permet de bloquer les canaux potassiques ATP dépendants (K_{ATP}). La fermeture de ces canaux K_{ATP} entraîne une dépolarisation de la membrane engendrant l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants. L'arrivée de calcium dans la cellule entraîne l'exocytose de l'insuline (Figure 9).

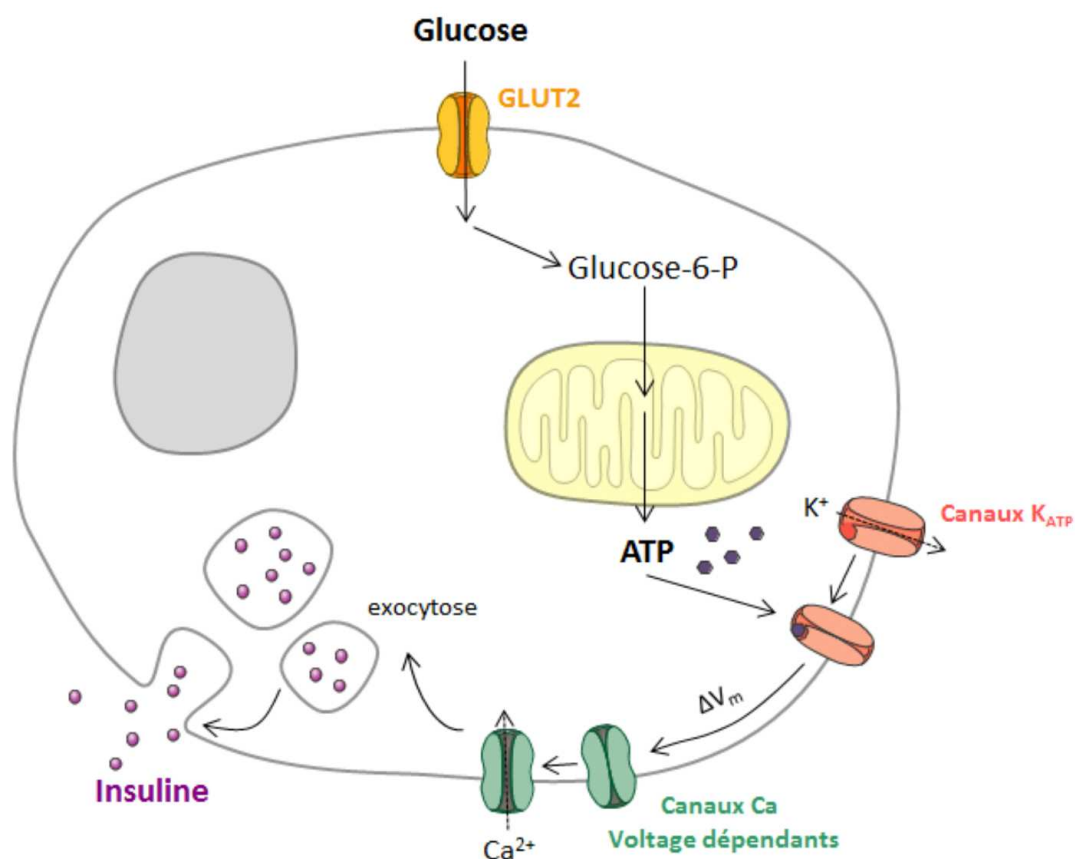


Figure 9 : Schéma de la libération d'insuline

a.5. Les récepteurs à insuline

Les récepteurs à l'insuline sont des homodimères comprenant deux chaînes α extracellulaire qui fixent l'insuline et de deux chaînes β transmembranaires qui assurent la fonction tyrosine kinase. Des ponts disulfures permettent l'association des chaînes α et des chaînes α et β (Figure 10).

La fixation de l'insuline sur les chaînes α favorise le rapprochement des sous-unités β . Il y a alors une auto-phosphorylation du récepteur permettant l'action tyrosine kinase. Une cascade de phosphorylation transmet le message.

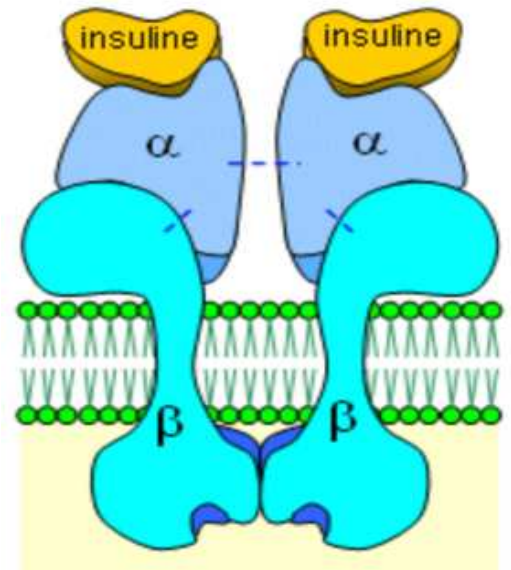


Figure 10 : Récepteur à l'insuline

Le récepteur est internalisé dans des endosomes. L'acidification dans ces vésicules dissocie le complexe insuline-récepteur. L'insuline et une partie de son récepteur sont dégradées par les lysosomes et le reste du récepteur est recyclé.

b. Le glucagon

Contrairement à l'insuline, le glucagon est hyperglycémiant. Ce composant va agir essentiellement en favorisant la glycogénolyse et la néoglucogénèse dans le foie pour assurer l'apport de glucose à l'organisme.

Le pro-glucagon est un précurseur qui, par une action enzymatique, donne le glucagon. Celui-ci sera stocké dans des vésicules de sécrétion (12).

En cas d'hypoglycémie, le taux de sucre dans les cellules α chute, provoquant la diminution de la quantité d'ATP intracellulaire. Cette baisse ferme les canaux potassiques ATP dépendant. La membrane se dépolarise, ce qui engendre l'ouverture de canaux calciques voltages dépendants. Le taux de calcium intracellulaire augmente libérant ainsi le glucagon par exocytose (Figure 11).

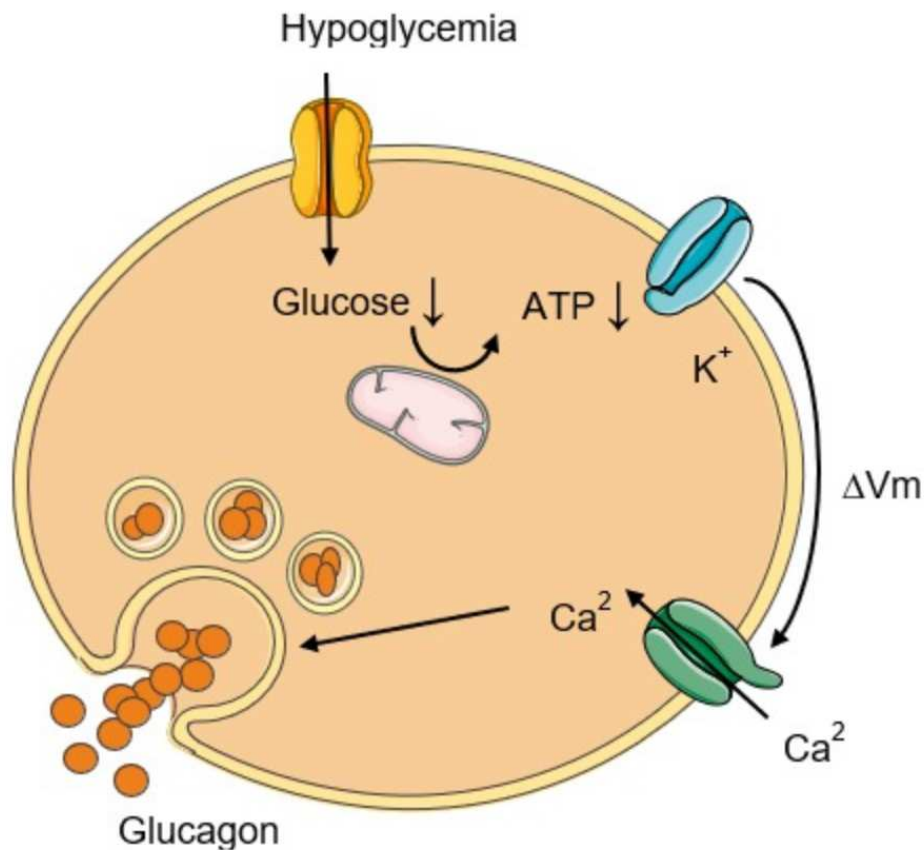


Figure 11 : Schéma de la libération du glucagon

Les récepteurs au glucagon sont des récepteurs couplés aux protéines G, avec sept domaines transmembranaires. La fixation sur ces récepteurs active les voies de signalisation intracellulaires assurant l'action du glucagon (12).

c. La somatostatine

La somatostatine est une molécule produite à différents endroits de l'organisme : pancréas, tractus gastrointestinal, système nerveux central. Elle inhibe la sécrétion de nombreuses hormones pancréatiques, intestinales et hypophysaires (13).

Au niveau du pancréas, par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G, elle exerce un contrôle paracrine inhibiteur sur la production d'insuline et de glucagon (14).

d. Le polypeptide pancréatique

Le rôle du polypeptide pancréatique est encore mal défini. Son action, la plus probable, serait l'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine en réponse à un stimulus exercé par la trypsine ou par la bilirubine (15).

3. La fonction exocrine

Le parenchyme pancréatique exocrine est divisé en lobules où sont regroupés les acini, les canaux excréteurs intra lobulaire, des vaisseaux sanguins et aussi des nerfs. Le regroupement des cellules acineuses, formant l'acinus, se fait autour d'un canal excréteur. Ces canaux intra lobulaires drainent les sécrétions pancréatiques. La confluence des différents canaux intra lobulaires forment les canaux pancréatiques secondaires, qui se déversent dans le canal pancréatique principal ou canal de Wirsung (Figure 12) (1).

Le canal de Wirsung traverse le pancréas et s'abouche à l'ampoule hépatopancréatique ou ampoule de Vater. Le canal cholédoque, résultant de la fusion entre le conduit hépatique commun et le conduit cystique, se jette également au niveau de cette ampoule. Celle-ci s'ouvre au niveau de la papille duodénale majeure et déverse son contenu dans le duodénum. Le sphincter d'Oddi correspond à un ensemble de fibres circulaires qui entoure l'ampoule de Vater afin de réguler le drainage biliopancréatique (1).

Deux autres canaux pancréatiques existent (1) :

- Le canal de Santorini : il draine la partie supérieure de la tête avant de s'ouvrir au niveau de la papille duodénale mineure.
- Un canal pancréatique secondaire appelé aussi le canal inférieur de la tête qui draine le processus uncinatus du pancréas.

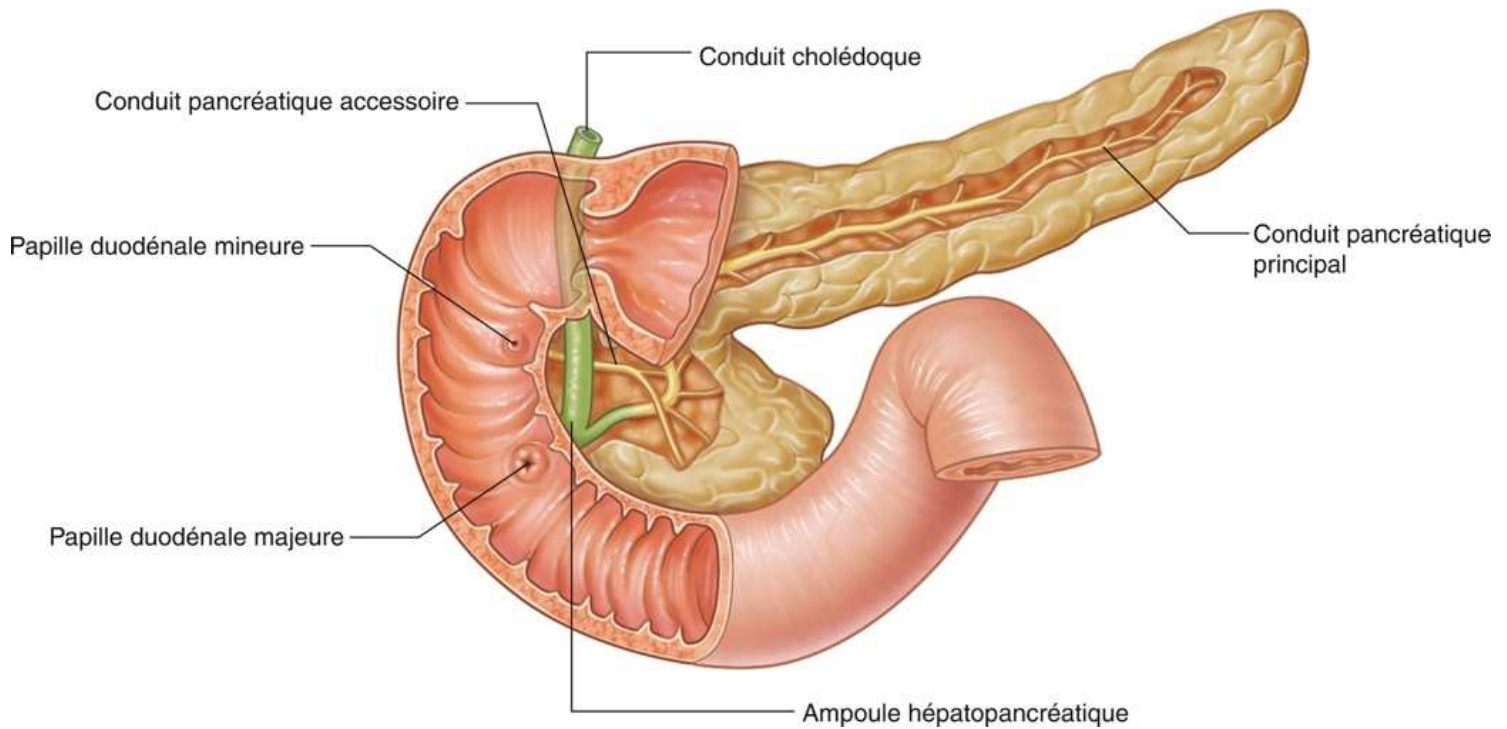


Figure 12 : Système canalaire du pancréas

Les cellules acineuses produisent des protéines nécessaires à la digestion :

- Des protéases : trypsinogène, chymotrypsinogène, carboxypolypeptidase
- Des lipases
- Des amylases

Une fois produites, ces protéines sont stockées dans les grains de zymogènes, au pôle apical des cellules acineuses. L'exocytose de ces vésicules permet la libération des composés dans la lumière de l'acinus.

Certaines de ces protéines sont libérées sous forme de pro-enzymes inactives et sont activées dans le duodénum (1).

Cette sécrétion enzymatique participe à la formation du suc pancréatique. Au cours du trajet dans les canaux pancréatiques, les cellules épithéliales de la paroi de ces canaux y associent une sécrétion aqueuse riche en bicarbonate, formant ainsi le suc pancréatique (1). Le suc pancréatique est un liquide incolore, basique qui est libéré à la suite d'un repas pour assurer la digestion (16).

Le déversement du suc pancréatique, par le canal de Wirsung et de la bile, par le canal cholédoque permet de libérer un composé neutre assurant la fonction de l'entérokinase. Cette enzyme, sécrétée dans le duodénum au moment de la digestion,

active les pro-enzymes inactives du suc pancréatique (17). Le trypsinogène est le premier activé et donne la trypsine. Cette première réaction active, par cascade, les autres pro-enzymes (1).

Deux hormones sont majoritairement impliquées dans l'activation de la sécrétion pancréatique :

- La sécrétine

Cette hormone, produite au niveau intestinal, est libérée lors de l'acidification du chyme. Son action touche les cellules des canaux pancréatiques et favorise ainsi la synthèse d'eau et de bicarbonate (18).

- La cholécystokinine

Cette hormone intestinale est libérée avec l'arrivée d'acide gras ou d'acides aminés dans le duodénum. Elle favorise l'exocytose des pro-enzymes pancréatiques et la contraction de la vésicule biliaire (18).

C. Épidémiologie

L'incidence de la pancréatite chronique est faible : 80 à 100 cas pour 100 000 habitants avec une prédominance masculine.

Les causes potentielles de développement d'une pancréatite chronique sont :

- Les facteurs génétiques
- Un processus auto-immun
- Des troubles métaboliques
- Des examens de radiothérapie
- Une obstruction canalaire
- Des facteurs environnementaux : tabac et alcool

Une consommation chronique et massive d'alcool reste la principale cause de pancréatite chronique, responsable d'environ 80% des cas (19). En moyenne, chez les malades ayant une pancréatite chronique alcoolique, la consommation d'alcool est de 150 g/j pendant 10 à 15 ans chez les hommes et 8 à 10 ans chez les femmes.

D. L'addiction à l'alcool

1. Définition de l'addiction

« Impossibilité répétée de contrôler un comportement et la poursuite de celui-ci en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives » (22).

2. Le système de la récompense

a. La découverte du système de la récompense

C'est en 1954, que les chercheurs Olds et Milner décèlent l'existence de ce système de la récompense (23). Cette découverte résulte d'une expérience réalisée sur des rats, chez lesquels des électrodes ont été implantées au niveau de leur cerveau (Figure 13). Le rat, par appui sur la pédale, génère un courant électrique au niveau des électrodes, à l'origine de la sensation de plaisir.

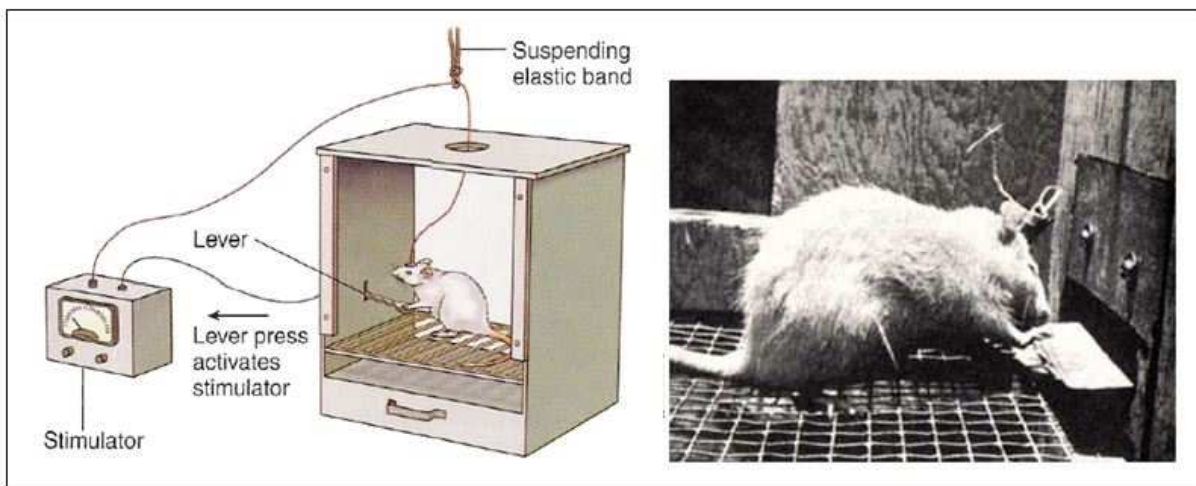


Figure 13 : Expérience de Olds et Milner

Cette stimulation provoque des réactions diverses :

- L'animal n'appuie plus sur la pédale
- L'animal n'a pas de réaction
- L'animal appuie en continu sur la pédale (car il a découvert comment s'administrer une sensation de plaisir) au point d'arrêter de se nourrir ou de boire

Après dissection, les chercheurs ont découvert que, chez les rats qui appuyaient sans discontinuer sur la pédale, l'électrode avait été implantée au mauvais endroit et avait alors permis de révéler l'existence de l'aire tegmentale ventrale qui joue un rôle majeur dans le système de récompense car elle comporte les corps cellulaires des neurones dopaminergiques. La dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans ce système.

b. Le fonctionnement du système de la récompense

Dans les années 90, un professeur de neurosciences, Wolfram Schultz explore l'activité des neurones dopaminergiques. Il choisit le singe comme modèle expérimental afin d'étudier l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale suite à un stimulus (24).

Dans un premier temps, des gouttes de jus de pomme sont données aux singes de façon aléatoire, ce qui va activer ses neurones dopaminergiques pendant quelques secondes (récompense : le singe adore le sucre contenu dans le jus de pomme).

Dans un second temps, une lumière rouge s'allume une seconde avant la délivrance de jus de pomme. Avec l'apprentissage, le singe va adapter son comportement : les neurones dopaminergiques vont s'activer au moment où la lumière s'allume et non au moment où la goutte de jus de pomme est effectivement délivrée (Figure 14).

Après cet apprentissage, une nouvelle expérimentation est réalisée. Dans celle-ci, la goutte de jus de pomme n'est plus délivrée à la suite de l'allumage de la lumière rouge. L'étude de l'activité des neurones dopaminergiques montre une désactivation rapide de ces neurones et une cessation de leur activité pendant quelques secondes au moment où la récompense de jus de pomme était attendue. On peut assimiler cette perte d'activité à un sentiment de frustration, qui pousse l'animal à modifier son comportement pour compenser celle-ci.

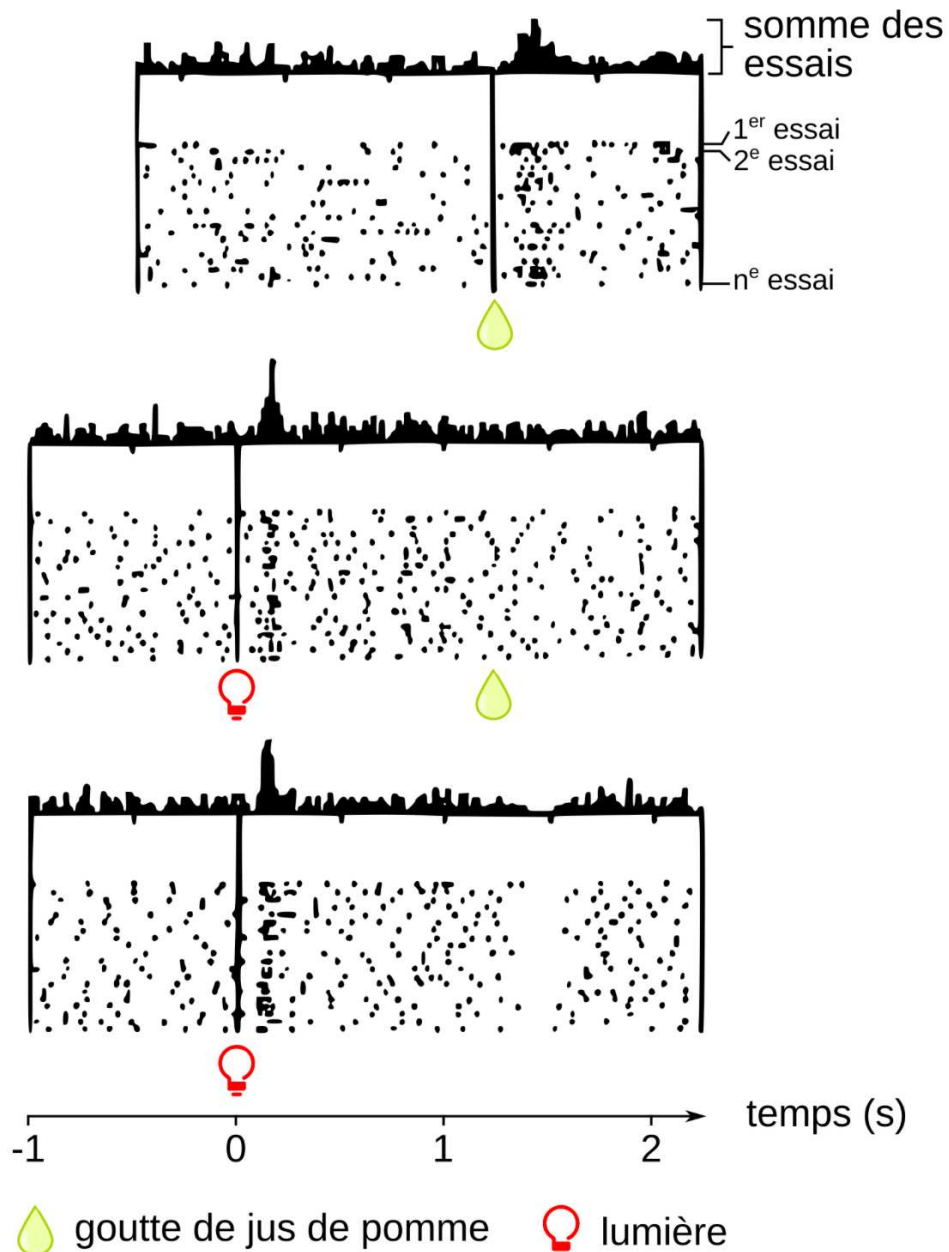


Figure 14 : Expérience de Schultz montrant l'activation des neurones dopaminergiques (tracé noir) de l'aire tegmentale ventrale

Ces expérimentations ont démontré l'importance de l'aire tegmentale ventrale et des neurones dopaminergiques dans le système de récompense.

En effet, la dopamine est un neurotransmetteur qui assure des communications dans le cerveau avec :

- Le noyau accumbens : l'information sera transmise vers l'hippocampe assurant la mise en mémoire mais aussi vers l'amygdale qui gère les émotions.
- Le cortex pré frontal : centre de jugement, de motivation et de planification des comportements.

3. Le craving

Chez une personne dépendante à une substance psychoactive, une perte de contrôle totale, propre à chaque individu, est observée. Elle se caractérise par le besoin irrépressible de consommer, caractérisant la notion de craving (25).

4. La tolérance

La consommation d'une substance psychoactive génère une sensation de plaisir chez le consommateur par la libération de deux molécules majeures : la dopamine et la sérotonine. Au cours d'une consommation chronique, la sensation de plaisir devient moins intense. Cela pousse le consommateur à consommer davantage pour retrouver la sensation du plaisir initial (25).

5. Le sevrage

Le sevrage se caractérise par un arrêt des consommations pouvant engendrer une sensation de manque caractérisé par différents tableaux cliniques.

Au cours de cette période, le consommateur peut ressentir divers symptômes (26) :

- Sueurs
- Tremblements
- Vertiges ...

E. Physiopathologie

Le facteur de risque le plus important est l'alcool et il est majoré en cas de consommation concomitante de tabac. Néanmoins, la pancréatite chronique alcoolique est une affection d'évolution lente résultant, la plupart du temps, de 10 à 15 ans d'intoxication alcoolique (19).

Le pancréas, avec le foie, joue un rôle majeur dans le métabolisme de l'alcool. L'éthanol subit deux phases d'oxydation (Figure 15) :

- La première, par l'intermédiaire de l'alcool déshydrogénase (ADH), forme de l'acétaldéhyde
- La seconde donne l'acétate avec l'intervention de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH)

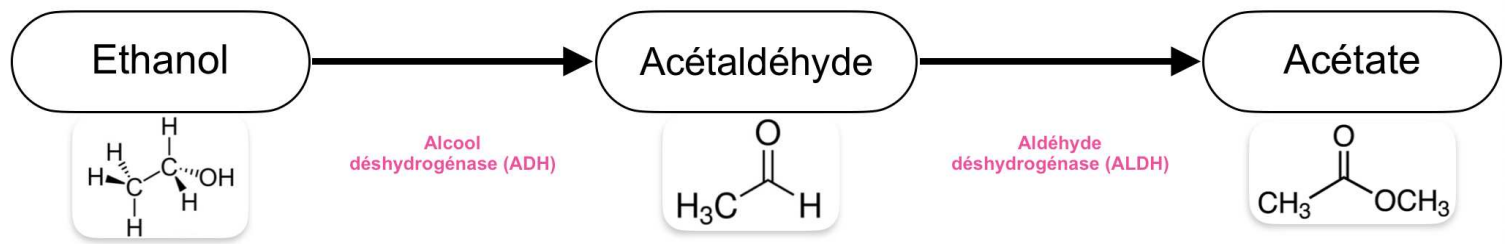


Figure 15 : Métabolisme de l'alcool

A partir de l'acétate, l'acétyl CoA est formé. Cette molécule a différents devenirs : elle peut entrer dans un cycle de Krebs assurant la production d'énergie, être utilisée pour la synthèse d'acides gras ou de cholestérol ou être transformée en acétoacétate (20). Cette voie de métabolisation est majoritaire mais, chez les consommateurs chroniques, deux voies accessoires sont induites. Ces voies assurent l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde par le biais du cytochrome P4502E1 (voie MEOS : Microsomal Ethanol Oxidizing System) ou par la catalase. La voie de la catalase, utilisant comme cofacteur des espèces réactives de l'oxygène, est majorée chez les éthyliques chroniques qui en produisent davantage (21).

L'effet toxique de l'alcool sur le pancréas résulte de l'action de son principal métabolite, l'acétaldéhyde.

L'acétaldéhyde induit sur les cellules acinaires :

- Un stress oxydatif
- Un stress du réticulum
- Une activation prématurée des zymogènes

Les cellules étoilées dans les espaces péri acinaires, périvasculaires et péri canalaire sont stimulées par le stress oxydatif. Cette stimulation favorise la production de cytokines, de TNF et entretient l'inflammation. Elles produisent aussi du TGF β , responsable de la fibrose du pancréas.

Ce métabolite toxique joue aussi sur le gène codant pour les canaux CFTR. Ces canaux, présents sur la membrane des cellules épithéliales des canaux pancréatiques, contribuent à la formation du suc pancréatique. Ils participent à la synthèse de cette sécrétion aqueuse riche en bicarbonate, qui associée à la sécrétion enzymatique forme le suc pancréatique.

La concentration de chlore, à proximité des acinus, est élevée. Celle-ci active un échangeur ionique $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ augmentant le taux de bicarbonate dans la lumière canalaire.

A l'approche du canal de Wirsung, la perméabilité des canaux change, car le taux de chlore dans la lumière des canaux chute. La perméabilité des canaux CFTR aux bicarbonates augmente ce qui bloque l'action de l'échangeur ionique $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Cette sécrétion de bicarbonates est associée à celle de l'eau et du sodium via la voie intracellulaire et les aquaporines.

Ainsi l'acétaldéhyde, en jouant sur le gène codant pour les canaux CFTR, diminue la quantité de canaux CFTR. La sécrétion de bicarbonates est alors diminuée et par conséquent celle de l'eau et du sodium aussi, engendrant une augmentation de la viscosité du suc pancréatique (1).

F. Les signes cliniques

1. La douleur

Les signes cliniques les plus fréquents de pancréatite chronique sont les douleurs abdominales très présentes au cours des premières années. Elles peuvent être permanentes ou évoluées par crise. Puis, avec la destruction progressive du pancréas, les douleurs s'amointrissent et laissent place à d'autres complications (1).

Les douleurs peuvent être aiguës, chroniques ou chroniques avec des poussées aiguës.

Cette douleur est épigastrique et peut irradier jusqu'au dos. Elle est calmée par l'antéflexion du tronc (position penchée en avant, « en chien de fusil »). En revanche, la prise alimentaire ainsi que la consommation de boissons alcoolisées l'accroissent.

2. L'amaigrissement

La perte de poids, souvent présente chez les sujets porteurs d'une pancréatite chronique, est causée par (1) :

- Une réduction volontaire de la prise alimentaire afin de calmer les douleurs
- Une insuffisance pancréatique exocrine non diagnostiquée ou mal traitée, qui est à l'origine d'une mauvaise digestion ou du développement de carences
- Un diabète

3. L'insuffisance pancréatique exocrine

Le développement de l'insuffisance pancréatique exocrine est inverse à celui des douleurs. Quand les douleurs se calment, l'insuffisance pancréatique exocrine s'accroît.

Cette insuffisance pancréatique exocrine se manifeste par l'apparition de diarrhées grasses (= stéatorrhée) qui apparaissent après destruction de plus de 80% du parenchyme pancréatique (1).

Elle peut être à l'origine d'une mauvaise digestion ou du développement de carences dues à la malabsorption des vitamines liposolubles.

4. Le diabète pancréatoprive

L'altération des fonctions du pancréas peut être à l'origine du développement d'un diabète particulier : le diabète pancréatoprive, avec insuffisance de sécrétion à la fois d'insuline et de glucagon, expliquant notamment les difficultés d'obtention d'un bon équilibre glycémique.

G. Le diagnostic et la prise en charge

1. La douleur

a. L'évaluation de la douleur chez les patients

Il existe différentes échelles permettant l'auto-évaluation de la douleur (27) :

- L'échelle EVA (Échelle Visuelle Analogique)

Le soignant demande au patient de positionner le curseur sur l'intensité de la douleur ressentie (pas de douleur à douleur maximale imaginable), correspondant à une valeur numérique (Figure 16).

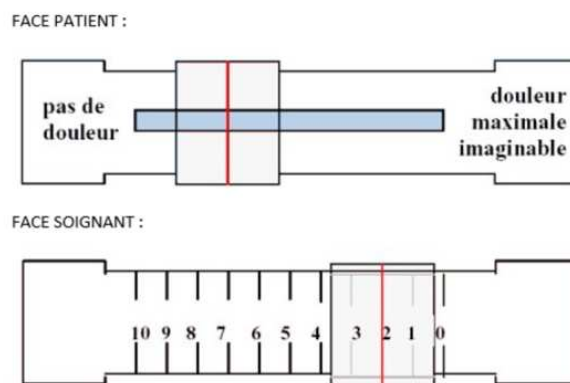


Figure 16 : Échelle Visuelle Analogique

- L'échelle EVN (Échelle Visuelle Numérique)

Le patient évalue sa douleur de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable) (Figure 17).



Figure 17 : Échelle Visuelle Numérique

- L'échelle EVS (Échelle Verbale Simple)

Un score de 0 (douleur absente) à 4 (douleur extrêmement intense) est retenu afin de caractériser (Figure 18) :

- La douleur au moment présent
- La douleur habituelle depuis les 8 derniers jours
- La douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours.

Douleur Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 18 : Échelle Verbale Simple

La fréquence et l'intensité des douleurs ressenties chez les sujets atteints de pancréatite chronique sont variables. Néanmoins, ces douleurs sont les principaux effets indésirables chez ces patients. Par conséquent, leur prise en charge va permettre d'améliorer considérablement la qualité de vie de ces individus (28).

b. La prise en charge des accès douloureux

Cette prise en charge consiste à instaurer des traitements antalgiques :

- Première intention : les antalgiques anti nociceptifs non opioïdes
 - o Médicament de première ligne : le paracétamol
 - o Les anti inflammatoires non stéroïdiens : ils ne sont pas à privilégier mais peuvent être utilisés de façon ponctuelle

- Les opioïdes faibles comme le Tramadol qui peut être prescrit en cas de douleurs résistantes au paracétamol
- Les opioïdes forts ou dérivés morphiniques : leurs utilisations doivent être discutées avec l'ensemble de l'équipe de soins et doit aussi être encadrée. Le risque d'addiction étant majoré chez ces sujets ayant des prédispositions.

Des traitements adjuvants, présentant des aspects positifs sur la douleur, peuvent également être dispensés comme la Prégabaline, la Gabapentine ou encore les antidépresseurs tricycliques.

Chez certains patients, les traitements médicamenteux ne sont pas suffisants pour les soulager. Dans ces situations, un traitement endoscopique ou encore chirurgical peut être envisagé au cas par cas (80).

2. L'insuffisance pancréatique exocrine

a. Le diagnostic

L'insuffisance pancréatique exocrine provoque une altération de la sécrétion des enzymes pancréatiques exocrines et de leurs actions, secondaire à la destruction du système acinaire ou d'un défaut d'évacuation des sécrétions.

C'est une des complications les plus fréquentes et les plus précoces de la pancréatite chronique.

Les conséquences sont essentiellement nutritionnelles puisqu'elle peut générer des malabsorptions. Ainsi, en plus d'un examen clinique, un examen biologique peut mettre en évidence certaines carences.

Il existe aussi des tests pour définir cette insuffisance pancréatique (29) :

- Le dosage de l'élastase fécale

Ce test mesure la quantité d'élastase fécale contenue dans les selles, cette protéase pancréatique étant peu dégradée au niveau intestinal. Le résultat est exprimé en $\mu\text{g/g}$ de selles.

Cette technique est réalisée en première intention compte tenu de la simplicité de son exécution, reposant sur la réalisation d'un test ELISA.

Un seuil inférieur à $200\mu\text{g/g}$ peut suspecter une insuffisance pancréatique exocrine. Des examens supplémentaires et une recherche étiologique sont réalisés pour confirmer le diagnostic.

- Le test fécal

Par cette technique, la quantité de graisse fécale est dosée sur un recueil de selles réalisé sur trois jours consécutifs.

Si la valeur dépasse les 7g de graisse/24h, l'insuffisance pancréatique exocrine est probable.

- b. Le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine

Le traitement de l'insuffisance pancréatique est basé sur l'administration d'extraits pancréatiques (30). Ces extraits sont des micro-granules de pancréatine gastro résistante d'origine porcine. Cette pancréatine contient des lipases, des amylases et des protéases qui sont libérées au niveau duodénal.

Les extraits peuvent être présents sous forme libre ou sous forme de gélules. Dans cette situation, la gélule se dissout au niveau stomacal afin que les granules se mêlent au bol alimentaire. Leur enveloppe, pH dépendant, disparaît au niveau duodénal libérant ainsi les enzymes pancréatiques qui sont nécessaires à la digestion.

Ces compléments sont à prendre au milieu ou en fin de repas. Si elles sont utilisées sous forme libre, les granules doivent être pris avec un liquide ou une nourriture semi-liquide ayant un pH inférieur à 5,5 puis la bouche doit être rincée après la prise.

Deux spécialités possèdent une AMM pour la prise en charge de l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la pancréatite chronique (avec une stéatorrhée supérieure à 6g/24h) (31) :

- Creon®
 - 10000U / 25000U / 35000U sous forme de gélules gastro-résistantes
 - 5000U sous forme de granulés gastro-résistants
- Eurobiol®
 - 12500U / 25000U / 40000U/ sous forme de gélules gastro-résistantes
 - 12500U sous forme de granulés gastro-résistants

Ces deux spécialités sont commercialisées à des doses différentes (exprimées en unités de lipases) permettant l'ajustement de la posologie en fonction du patient.

3. Le diabète pancréatoprive

Le diabète pancréatoprive et sa prise en charge seront détaillés dans la 3^{ème} et 4^{ème} partie du manuscrit.

4. L'alcoolodépendance

a. Le diagnostic

Afin d'auto-évaluer sa consommation d'alcool, le patient peut réaliser différents tests comme le questionnaire CAGE-DETA (cf. annexe 1), le test AUDIT (cf. annexe 2) ou le questionnaire FACE (cf. annexe 3) (32). Ils peuvent mettre en évidence des consommations à risque.

L'anamnèse du patient, en plus d'un examen clinique et biologique, permet de poser le diagnostic. Celui-ci s'appuie sur deux classifications internationales (33) :

- La classification internationale des maladies / International Classification of Diseases : 10^{ème} édition (CIM-10)
- Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux / Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

❖ La CIM-10

L'utilisation de cette échelle établit le diagnostic, si au moins trois manifestations décrites ci-dessous ont été observées en même temps au cours des 12 derniers mois :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- Difficultés à contrôler le début, l'arrêt et la quantité consommée
- Syndrome de sevrage physique à l'arrêt ou à la diminution de la consommation
- Apparition d'une tolérance
- Abandon progressif d'autres intérêts au profit de la consommation, augmentation du temps passé à se procurer la substance, en consommer ou à récupérer de ses effets
- Poursuite de la consommation en dépit des conséquences nocives

❖ Le DSM-V

Cette classification répartit les troubles de légers à graves sur la dernière année. Une personne remplissant 2 à 3 critères, décrits ci-dessous, présente un trouble léger, entre 4 et 5, modéré et au-dessus de 6, grave.

- Consommation répétée empêchant de tenir des engagements importants
- Consommation répétée dans des situations où des dommages physiques peuvent se produire en raison de la consommation

- Consommation continue malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels constants ou récurrents
- Développement d'une tolérance
- Symptômes de sevrage
- Prise de la substance en plus grande quantité ou plus longtemps
- Désir persistant de réduire ou contrôler la consommation ou tentatives infructueuses
- Investissement important afin de se procurer la substance, de la consommer ou de récupérer de ses effets
- Abandon ou restriction des activités importantes
- Poursuite de la consommation en dépit des problèmes physiques ou psychiques
- Craving

Différents marqueurs biologiques, en cas d'alcoolisme, confirment le diagnostic d'alcoolodépendance.

Ces différents facteurs sont (34) :

- La gamma glutamyl transférase (γ GT)

Cette glycoprotéine, produite dans le foie, transporte les acides aminés et assure le métabolisme du glutathion. En cas de consommation chronique, l'activité sérique de la γ GT augmente dans le sang résultant d'une augmentation de la synthèse ou de la libération par les hépatocytes.

- Les transaminases : l'élévation de leur activité est la conséquence de l'atteinte hépatique pouvant être causée par un alcoolisme chronique.
- Le volume globulaire moyen (VGM) : l'alcool a une action sur le développement des globules rouges, les rendant plus gros. Ainsi, le VGM est augmenté.
- La transferrine déficiente en hydrates de carbones (CDT) ou la transferrine désialylée (SDT) (35)

La transferrine est une glycoprotéine produite par le foie qui assure le transport du fer dans l'organisme. Celle-ci est constituée d'une chaîne d'acides aminés, de deux sites de fixation au Fe^{3+} et de deux chaînes glycaniques.

La composition des chaînes glycaniques, en fonction de la quantité de molécules d'acides sialiques, définit différents isoformes.

La transferrine déficiente en hydrates de carbones correspond aux isoformes asialo-, monosialo- ou disialo transferrine.

Les métabolites de l'alcool perturbent les enzymes de glycosylation et l'activité sialidase augmente dans le foie, en présence d'alcool. Il va aussi inhiber le métabolisme de ces CDT en bloquant les récepteurs asialo transferrines. Ainsi, en cas de consommation chronique, une élévation de la quantité des CDT est observée.

b. L'initiation de la prise en charge

La motivation est l'élément clé dans le sevrage. En effet, pour être aidé, le patient doit avoir conscience de son addiction et accepter le fait qu'il a besoin d'aide pour s'en sortir.

Des structures d'accueil existent comme les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). Dans ces établissements, les patients vont pouvoir rencontrer différents professionnels de santé comme des médecins, des addictologues, des psychologues, des assistantes sociales ... Un premier entretien, gratuit, peut être réalisé afin d'évaluer la consommation de l'individu et aussi les potentielles conséquences personnelles, familiales ou sociales.

A la suite de cet entretien, un plan de prise en charge peut être établi en fonction des patients : un sevrage en ambulatoire est envisagé chez les sujets à faible risque et accompagné. En revanche, si le risque est important ou si la personne n'est pas entourée, le sevrage hospitalier est privilégié. À la suite de la cure, qui dure en moyenne 2 à 4 semaines, une post cure peut être proposée au patient.

La prise en charge de ces cures est faite en grande partie par la Sécurité Sociale. En cas de reste à charge, celui-ci peut être acquitté par la mutuelle ou à défaut par le patient.

En cas de rechutes, celui-ci ne doit pas être vu comme un échec pour le patient mais plutôt comme un apprentissage pour le patient. Il sera important de comprendre les causes de cette rechute afin de travailler dessus.

La prise en charge de l'addiction est globale car elle associe un traitement médicamenteux, une prise en charge psychologique mais aussi un accompagnement social.

c. La prise en charge de la dépendance

- Les benzodiazépines

Les anxiolytiques sont prescrits chez le patient dépendant afin de réduire les potentiels symptômes de sevrage. En particulier, ils protègent des risques de convulsions causés par l'arrêt de la consommation.

Les anxiolytiques majoritairement utilisés sont le Valium® (diazépam) et le Seresta® (oxazépam). Ce dernier sera utilisé chez les personnes présentant une fonction hépatique altérée car il s'agit du métabolite actif des benzodiazépines. Ces deux molécules ont obtenu une AMM dans la prévention et le traitement du delirium tremens et des syndromes de sevrage alcoolique (36) (37).

Ce sont des agonistes des récepteurs aux benzodiazépines, modulant l'ouverture de canaux chlore. Cette action leur confère des propriétés myorelaxante, anxiolytique, sédative, anticonvulsivante et aussi amnésiante.

Le sevrage comprend une prise d'anxiolytiques toutes les 4 heures avec une diminution d'un comprimé toutes les 48 heures s'il se passe correctement.

Afin de suivre l'évolution du sevrage, le score de Cushman existe (Figure 19) (38). Ce score évalue le déroulement du sevrage afin de savoir si la diminution de la posologie est possible, en fonction des symptômes de sevrage ressentis par le patient.

Paramètres	0 point	1 point	2 points	3 points
Pouls (bbm/min)	<80	81-100	101-120	>120
PA systolique (mmHg) 18-30 ans 31-50 ans >50 ans	<125 <135 <145	126-135 136-145 146-155	136-145 146-155 156-165	>145 >155 >165
Fréquence respiratoire	<16	16-25	26-35	>35
Agitation	Aucune	Discrète	Généralisée/ Contrôlable	Généralisée/ Incontrôlable
Sueurs	Aucune	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Troubles sensoriels	Aucun	Photo- / phonophobie, prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées
Tremblements	Aucun	Main uniquement	Tout le membre supérieur	Généralisés
TOTAL : ... /21 Score <7 : état clinique contrôlé Score 7-14 : syndrome de sevrage modéré Score >14 : syndrome de sevrage sévère				

Figure 19 : Le score de Cushman

- Le baclofène (Lioresal® / Baclocur®)

L'AMM, octroyée pour cette molécule (Figure 20), permet son utilisation dans la réduction de la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux (39).

Après le passage de la barrière hémato encéphalique, le baclofène agoniste les récepteurs GABA B.

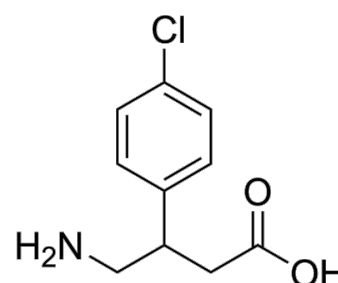


Figure 20 : Structure du Baclofène

- Selincro® (Nalméfène) (40)

Cette molécule est utilisée dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients avec une dépendance alcoolique à risque élevé, qui ne présentent pas de symptômes physiques de sevrage (Figure 21).

Le nalméfène réduit la sensation de plaisir associée à la consommation d'alcool en modulant le système opioïde.

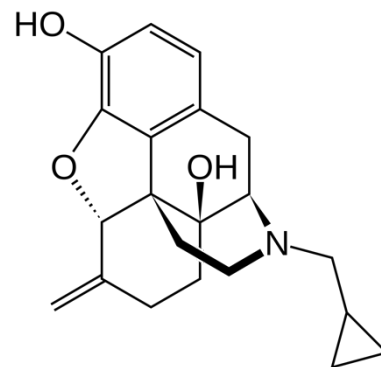


Figure 21 : Structure du Nalméfène

En cas de risque de consommation d'alcool, la prise doit se faire préférentiellement 1 à 2 heures avant celle-ci. Mais si la consommation a débuté, le patient peut prendre un comprimé. La dose maximale étant d'un comprimé par jour.

d. Le traitement de maintien de l'abstinence

Différentes molécules détiennent une AMM dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo dépendant.

- Aotal® (Acamprosate) (41)

Cette molécule, après le passage de la barrière hémato encéphalique, stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et inhibe l'action des acides aminés excitateurs, tel que le glutamate (Figure 23). Cette action est possible du fait de sa structure, qui est proche de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) (Figure 22).

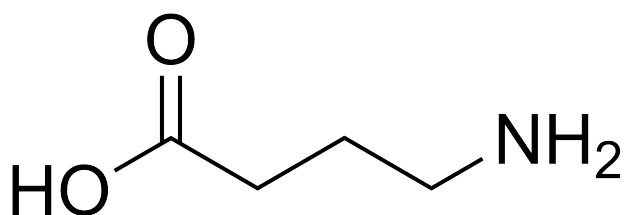


Figure 22 : Structure GABA

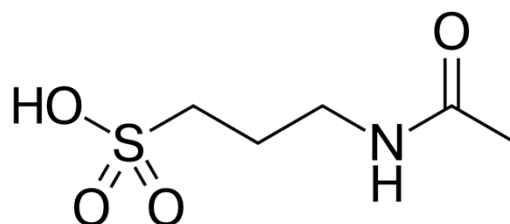


Figure 23 : Structure Acamprosate

Chez une personne de plus de 60kg, la posologie recommandée est de deux comprimés trois fois par jour. Celle-ci est réduite chez une personne de moins de 60kg à deux comprimés le matin, un comprimé le midi et un le soir.

La biodisponibilité de l'acamprosate est réduite au cours d'un repas, ainsi il est conseillé de le prendre en dehors des repas, s'il y a une bonne tolérance digestive.

- Esperal® (Disulfirame) (42)

Le disulfirame par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase engendre une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite toxique de l'alcool, responsable des effets indésirables (Figure 24).

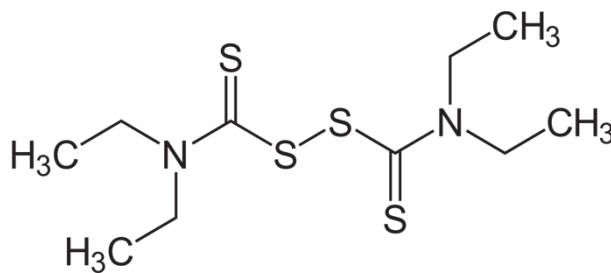


Figure 24 : Structure Disulfirame

Celui-ci va rendre la consommation d'alcool désagréable afin de dissuader le patient. L'interaction entre la prise de ce médicament et la consommation d'alcool provoque un effet antabuse qui cause des symptômes désagréables comme des bouffées congestives du visage, de l'érythème, des nausées, des vomissements, une sensation de malaise, de la tachycardie, de l'hypotension. Ils apparaissent dix minutes après la prise d'alcool et peuvent persister plusieurs heures.

Ce médicament est à prendre après une abstinence de minimum 24h et de préférence au cours du petit-déjeuner.

- Revia® / Nalorex® (Naltrexone) (43)

Cet antagoniste des opiacés est un traitement qui ne doit pas être utilisé lors du sevrage en alcool (Figure 25). Il module les neurotransmissions glutamatergiques et gabaergiques responsable de la libération de dopamine. La dose recommandée est de 50mg par jour chez les sujets dépendants sevrés après une phase d'initiation à demi-dose. Les effets se prolongent sur plusieurs jours. Chez les patients stabilisés, un schéma tri hebdomadaire est possible.

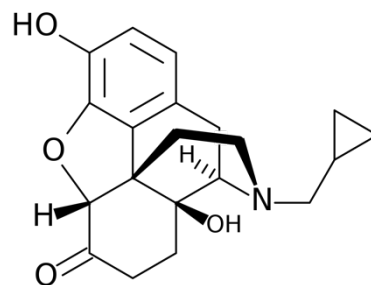


Figure 25 : Structure Naltrexone

e. Les traitements associés

Une hydratation importante est nécessaire chez ces patients (44). Leur consommation chronique d'alcool génère une déshydratation et le sevrage, entraînant une forte activité neuro-végétative, provoque des pertes hydriques importantes.

Des carences vitaminiques sont retrouvées ainsi une supplémentation est prescrite. Les deux vitamines majoritairement supplémentées sont la vitamine B1 et la vitamine B6 (45).

La thiamine (vitamine B1) est utilisée pour prévenir les risques neurologiques tels que l'encéphalopathie de Wernicke au cours du sevrage.

La spécialité la plus utilisée est Bevitine®. Cette molécule existe sous forme de comprimés mais aussi sous forme d'ampoule injectable, utilisée lorsque la voie orale est impossible (46).

L'apport de pyridoxine (vitamine B6) soutient l'action du foie, qui en utilise en grande quantité pour absorber l'alcool.

Le Becilan® est le médicament le plus utilisé dans ces situations. Il existe sous forme de comprimés mais aussi sous forme d'injection, si la voie orale est impossible (47).

Une carence en vitamine PP peut être responsable d'une pellagre. Elle se caractérise par des lésions cutané-muqueuses associées à des troubles digestifs, neurologiques et psychiatriques. Elle nécessite la mise en place d'une supplémentation.

Le Nicobion®, majoritairement prescrit, détient une AMM dans la prise en charge de la carence en vitamine PP. La posologie allant de 1 à 2 comprimés par jour en fonction des situations (48).

5. Les examens complémentaires

a. Le TDM abdominal

Cet examen, en l'absence de produits de contraste, aide à l'identification de calcifications au sein du parenchyme ou des canaux pancréatiques.

L'utilisation d'un produit de contraste identifie des anomalies du parenchyme pancréatique comme une augmentation de volume ou une atrophie, des anomalies canalaire comme la dilation des canaux ou la sténose de ceux-ci (1).

b. La cholangiopancréatographie par résonnance magnétique (CPIRM)

La CPIRM est un examen non invasif, qui permet de mettre en évidence la morphologie des canaux et du parenchyme pancréatique pour déceler d'éventuelles anomalies. Cet examen est réalisé avant le cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (1).

c. La cholangiographie rétrograde endoscopique (CPRE)

Cet examen invasif, est pratiqué sous anesthésie. L'endoscope est introduit dans la bouche du patient et est positionné en regard de la papille duodénale. Un cathéter est alors introduit dans la papille afin de déverser un produit de contraste permettant d'opacifier les voies pancréatiques (49).

H. Les complications

1. Les complications aiguës

- Pancréatite aiguë
- Lésions kystiques
 - Pseudo kystes post pancréatite aiguë
 - Pseudo kystes rétentionnels
- Ictère
- Compression duodénale
- Hémorragie digestive
- Épanchement des séreuses
- Thromboses veineuses
- Complications spléniques

2. Les complications chroniques

- Diabète
- Insuffisance pancréatique exocrine
- Cancer
- Complications associées à la consommation chronique d'alcool
- Conséquences psycho sociales : retentissement socio professionnel /
dépression

III. Le diabète pancréatoprive secondaire à une pancréatite chronique

A. Définition

Le diabète pancréatoprive ou IIIC est une complication tardive de la pancréatite chronique. Il se caractérise par un diabète sucré lié à une insuffisance pancréatique endocrine.

Il se définit, comme le diabète de type I et de type II, par une hyperglycémie chronique. Chez les patients diabétiques, la glycémie à jeun mesurée est égale ou supérieure à 1,26g/L ou 7 mmol/L à deux reprises (50).

B. Physiopathologie

Le diabète pancréatoprive ou IIIC se développe secondairement à une altération pancréatique. Dans le cadre de la pancréatite chronique, la destruction du parenchyme pancréatique empêche le pancréas de jouer correctement son rôle dans l'homéostasie glucidique.

Sa physiopathologie le différencie du diabète de type I. En effet, le diabète de type I, aussi appelé insulino-dépendant, se développe à la suite de la destruction des cellules β pancréatiques. L'absence de ces cellules provoque un déficit total de production en insuline (51).

En revanche, la distinction avec le diabète de type II est plus difficile. Au cours de l'évolution du diabète de type II, différentes phases sont observées (50) :

- Avec l'âge et d'autres facteurs de risques, l'organisme développe une résistance à l'action de l'insuline. C'est l'insulino-résistance. Celle-ci entraîne l'accumulation du glucose dans le sang provoquant des hyperglycémies.
- L'organisme tente de s'adapter à cette résistance et augmente sa production d'insuline. Il s'agit de la phase d'hyperinsulinisme.
- Après plusieurs années, le pancréas s'épuise et n'arrive plus à produire suffisamment d'insuline pour assurer l'homéostasie glycémique. Cette phase est l'insulinodéficience.

Cette difficulté de différenciation fait que le diabète pancréatoprive est souvent mal diagnostiqué. Cette erreur de diagnostic peut entraîner des retards de prise en charge ou des prises en charge non adaptées.

C. Le diabète IIIc : un diabète mal diagnostiqué et mal traité

Afin de traiter cette sous partie, j'ai analysé l'étude suivante :

Viggers R, Jensen MH, Laursen HVB, Drewes AM, Vestergaard P, Olesen SS. Glucose-Lowering Therapy in Patients With Postpancreatitis Diabetes Mellitus : A Nationwide Population-Based Cohort Study. Diabetes Care. 26 août 2021;44:2045-52 (52).

Pour cette étude de cohorte danoise, les nouveaux cas de diabète chez l'adulte ont été recensés entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 31 Décembre 2018.

Afin de compléter les données de cette étude, différents registres sont utilisés :

- The Danish National Patient Registry : il répertorie les admissions hospitalières non psychiatriques depuis 1977 ainsi que les soins ambulatoires ou d'urgence depuis 1995. Par conséquent, il regroupe les informations sur le diagnostic, les comorbidités, les caractéristiques démographiques ou cliniques, l'historique des patients ...
- The Danish National Health Service Prescription Registry : il concerne le recueil des informations vis à vis des prescriptions des médicaments hypoglycémiants.
- The Danish Central Person Registration system : il contient les informations sur le sexe, la date de naissance, la date d'émigration voire la date de décès.

Deux codes sont utilisés au sein de ces registres :

- Le code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical code)
- ICD-10 (International Classification of Diseases) ou CIM-10 (Classification internationale des maladies)

Les personnes concernées par cette étude sont appariées à un code CIM lié au diabète ou à un code ATC correspondant à des médicaments antidiabétiques.

En fonction des codes utilisés, les diabétiques de type I et de type II ont pu être différenciés.

En revanche, les patients pour lesquels les informations générales sont erronées ou incomplètes ont été exclus. Les patients souffrant d'un cancer du pancréas et diagnostiqués entre le 1^{er} Janvier 1996 et le 31 Décembre 2018 ont aussi été exclus.

Pour définir les sujets atteints d'un diabète post pancréatite, l'étude s'appuie sur un diagnostic antérieur de pancréatite aiguë ou chronique ayant eu lieu entre le 1^{er} Janvier

1996 et le 31 Septembre 2018. Deux groupes sont alors définis en fonction de la pancréatite : aiguë ou chronique.

Après exclusion des patients souffrant d'un diabète préexistant, des moins de 18 ans mais aussi des gens souffrant d'un cancer du pancréas, 398 456 patients sont inclus dans l'étude. Pour le diabète de type I, 9 252 cas sont dénombrés, 383 325 pour le diabète de type II et 5 879 pour le diabète post pancréatite dont 3 418 à la suite d'une pancréatite aiguë et 2 461 à la suite d'une pancréatite chronique (Figure 26).

Différentes caractéristiques ont été étudiées au cours de l'étude :

- L'âge
- Le sexe
- Le statut tabagique
- Le mésusage d'alcool
- L'obésité
- La lithiase biliaire
- Le traitement substitutif enzymatique
- L'indice de comorbidité de Charlson

L'identification de ces caractéristiques se base sur des codes CIM ou des codes ATC associés à ces affections.

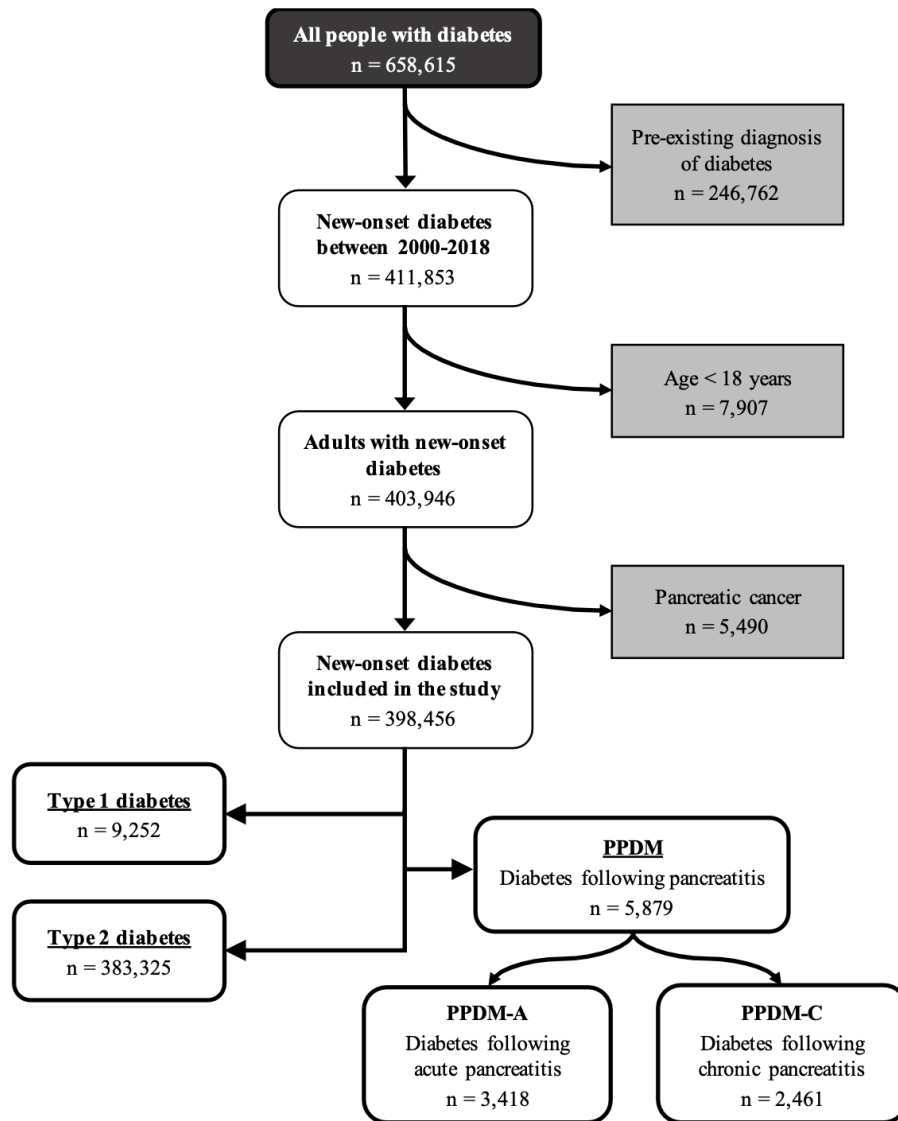


Figure 26 : Organigramme d'inclusion des patients dans l'étude

Les différents médicaments hypoglycémisants prescrits et identifiés grâce aux codes ATC sont :

- L'insuline
- Les biguanides
- Les inhibiteurs de DPP-4 (gliptines)
- Les analogues de GLP-1
- Les inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines)
- Les glitazones

Ils sont associés à un indicateur d'utilisation à deux sorties : déjà utilisé ou jamais utilisé.

Les résultats de cette étude montrent que la majorité des patients souffrant d'un diabète post pancréatite ont un âge compris entre 50 à 59 ans (26,4%) avec une prédominance masculine (62,2%).

30,4% de ces patients sont des « gros fumeurs » et 40,2% mésusent l'alcool.

Avant la recherche d'un diagnostic antérieur de pancréatite chez ces patients, leur diabète a été caractérisé en type I ou en type II (Figure 27).

ICD-10 diabetes code, n (%)	Diabetes following pancreatitis		
	All PPDM n = 5,879	PPDM-A n = 3,418	PPDM-C n = 2,461
Type 1 diabetes, E10.x	837 (14.2)	356 (10.4)	481 (19.5)
Type 2 diabetes, E11.x	2,641 (44.9)	1,564 (45.8)	1,077 (43.8)
Others, E13.x/E14.x	821 (14.0)	363 (10.6)	458 (18.6)
No ICD-10 code available	1,580 (26.9)	1,135 (33.2)	445 (18.1)

Figure 27 : Classification du diabète avant la recherche de pancréatite

Ce tableau montre que 44,9% des patients souffrant d'un diabète post pancréatique ont été diagnostiqués, à tort, comme souffrant d'un diabète de type II et 14,2% à un diabète de type I.

Cela montre que le diabète post pancréatite est difficile à caractériser ce qui peut entraîner des retards de diagnostic et une prise en charge non adaptée.

Lors de l'étude des médicaments prescrits, les résultats montrent que 57,5% des patients souffrant d'un diabète post pancréatite n'ont jamais utilisé l'insuline, qui correspond pourtant au traitement de premier choix du fait du mauvais contrôle glycémique chez ces patients.

64,5% ont déjà eu recours à la Metformine, qui présente un bénéfice majeur dans la réduction des effets indésirables chez ces patients.

Suite à cette erreur de classification, certains patients ont pris des médicaments non adaptés présentant un risque d'effets indésirables (hypoglycémie). Chez 14,1% des cas, des inhibiteurs de DPP-4 ont été prescrits et des sulfonylurées dans 25,2% des cas.

Cette étude met en évidence un problème dans le diagnostic du diabète post pancréatite nécessitant des examens plus approfondis afin d'établir de lien de causalité. Cela a aussi pour conséquence, la mise en place d'une thérapeutique non adaptée pouvant être à risque pour ces patients.

D. Épidémiologie

En 2021, la France dénombrait plus de 4 millions de personnes diabétiques. Le diabète de type II est prédominant et représente 92% des cas de diabète. Le diabète de type I représente environ 6% et les 2% restants correspondent aux diabètes plus rares, comme le diabète pancréatoprive (53).

Le diabète est une maladie qui touche les hommes de façon plus importante (54,9%) (54).

E. Diagnostic

Malgré les différences entre le diabète pancréatoprive et le diabète de type I et II, le diagnostic reste le même et repose sur un examen clinique et biologique.

1. Le diagnostic clinique

L'apparition de symptômes caractéristiques du diabète permet d'orienter le diagnostic. Celui-ci sera confirmé avec un diagnostic biologique (55).

Les symptômes évocateurs sont :

- La polydipsie
- La polyphagie associée à une perte de poids involontaire
- La polyurie
- La fatigue
- Une vision trouble

2. Le diagnostic biologique

La confirmation du diagnostic peut être faite de deux façons (56) :

- Mesure de la glycémie à jeun à deux reprises : le diagnostic est posé si celle-ci est supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L).
- Mesure de la glycémie post-prandiale, minimum deux heures après le repas : une valeur de glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11 mmol/L) valide le diagnostic.

Selon l'American Diabetes Association, le diabète IIIC est confirmé si, en plus des critères précédents, le patient présente (57):

- Une insuffisance pancréatique
- Une imagerie pancréatique pathologique
- Une absence de marqueurs auto-immuns permettant d'exclure un diabète de type I

F. Complications

Même si les origines sont différentes, les complications d'un diabète à l'autre restent identiques et nécessitent une surveillance particulière.

1. Les complications aiguës

Dans ces situations, l'éducation thérapeutique du patient est indispensable pour qu'il puisse reconnaître les symptômes et la marche à suivre.

a. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie se caractérise par un taux de sucre dans le sang inférieur à 0,7 g/L (58).

Le patient doit savoir reconnaître les signes d'hypoglycémie qui sont :

- Sueurs, pâleur
- Sensation de faim, nausées
- Nervosité, tremblements, palpitations, irritabilité
- Sensation de faiblesse, perte d'équilibre ...

L'apparition de ces symptômes doit alerter le patient et son entourage afin de réagir rapidement.

Dans ces situations, il faut resucrer le patient ce qui correspond à la prise de 3 morceaux de sucre et surveiller la glycémie à l'aide d'un lecteur. Puis, par la suite, le patient doit prendre un « vrai » repas pour faire remonter sa glycémie.

Il ne faut pas hésiter à contacter le médecin traitant ou les urgences en cas d'aggravation ou de non-amélioration de la situation. Dans certains cas, l'administration de glucagon est nécessaire pour contrer l'hypoglycémie.

b. L'hyperglycémie

L'hyperglycémie survient quand la glycémie dépasse les 1,10 g/L (58).

Pour faire chuter le taux de sucre dans le sang, l'organisme va essayer de l'éliminer en augmentation la quantité et la fréquence des mictions. Mais cette perte d'eau peut provoquer une déshydratation chez le patient, associée à une sensation de bouche sèche, une soif, une vision trouble voire une fatigue importante.

Dans ces situations, en plus de la surveillance glycémique, il est conseillé au patient de boire suffisamment d'eau pour éviter la déshydratation et les potentielles complications.

Ne pas hésiter à contacter le médecin traitant ou les urgences si la situation ne s'améliore pas ou s'aggrave.

c. L'acidocétose

Il s'agit d'une situation d'urgence nécessitant une consultation immédiate chez le médecin ou aux urgences (58) .

L'organisme, en déficit d'insuline, va puiser son énergie par la production de corps cétoniques issus des graisses. Les corps cétoniques sont des composés néfastes pour le corps.

Les symptômes qui peuvent être associés à une acido cétose sont :

- Une soif intense, des mictions fréquentes
- Une vision trouble, de la fatigue, une perte d'appétit, des troubles digestifs
- Des crampes nocturnes
- Des difficultés à respirer...

2. Les complications chroniques (59)

a. Les microangiopathies

Ces complications sont causées par l'atteinte des petits vaisseaux sanguins. Les microangiopathies comprennent :

- La rétinopathie

Le diabète provoque la dilatation des vaisseaux sanguins ou les bouchent. Avec l'évolution, de nouveaux vaisseaux plus fragiles se forment, pouvant se rompre facilement et provoquer des saignements (60).

- La néphropathie diabétique

L'hyperglycémie est un facteur qui endommage la paroi des vaisseaux rénaux aboutissant à la diminution de la fonction rénale (61).

b. Les macro-angiopathies

Ils résultent de l'atteinte des gros vaisseaux. Ces complications sont :

- L'artériopathie des membres inférieurs

Le diabète favorise le dépôt de cholestérol sur la paroi des vaisseaux, formant des plaques d'athérome. Ces plaques réduisent le diamètre des vaisseaux et ralentissent la circulation sanguine. Le manque d'irrigation provoque l'ischémie des tissus (62).

- La coronaropathie

L'hyperglycémie génère l'apparition de plaques d'athérome au niveau des artères coronaires. Le diamètre des vaisseaux étant réduit, le sang circule mal. Le muscle cardiaque est mal irrigué. Ce défaut d'irrigation peut être responsable d'une angine de poitrine voire d'un infarctus du myocarde (63).

- L'accident vasculaire cérébral

Il se développe à cause de l'atteinte des artères cérébrales (59).

c. Les autres complications

- La neuropathie

Celle-ci peut être périphérique ou autonome en fonction des nerfs atteints (59).

- L'atteinte des pieds

L'atteinte des pieds chez une personne diabétique résulte d'une altération de la circulation sanguine dans les membres inférieurs et d'une réduction de la sensibilité (64).

IV. Le traitement du diabète pancréatoprive

A cause de l'inflammation chronique, de la fibrose et de l'atrophie du pancréas chez les personnes souffrant de pancréatite chronique alcoolique, le diabète est très difficile à équilibrer. Le traitement de premier choix, assurant un suivi rapproché, est l'insuline. En plus de cela, des études ont démontré que son association avec la Metformine est bénéfique chez ces patients.

A. L'insuline

1. La découverte de l'insuline

En 1889, deux chercheurs allemands, Oskar Minkowski et Josef Von Mehring découvrent le rôle du pancréas sur le développement du diabète. Cette conclusion fait suite à des expérimentations réalisées chez les chiens, qui ont montré que l'ablation du pancréas chez ces animaux cause un diabète.

Après cette découverte, de nombreux chercheurs expérimentent afin de découvrir cette substance pancréatique impliquée dans le diabète. En Octobre 1920, un médecin et chirurgien canadien, Docteur Frederick Banting se penche sur la question. La fonction exocrine du pancréas étant déjà connue, il suppose que cette sécrétion interne a pu être détruite par l'action de ces protéines digestives, empêchant sa découverte. Il émet l'hypothèse que la ligature des canaux pancréatiques utiles à la libération des sucs pancréatiques chez le chien permettrait de découvrir et d'isoler cette substance.

Frederick Banting expose son hypothèse à John James Rickard Macleod, physiologue de l'Université de Toronto. Celui-ci lui donne alors les moyens nécessaires à la réalisation de ces expérimentations et nomme Charles Best pour travailler aux côtés de Banting. La recherche débute le 17 Mai 1921.

Le premier essai, réalisé au mois de Juillet 1921, est prometteur. Une baisse de la glycémie est observée chez un chien dépourvu de pancréas, à la suite d'une injection d'extrait pancréatique obtenu chez un chien qui a subi la ligature de ses canaux pancréatiques.

Quelques mois plus tard, les deux chercheurs comprennent qu'ils peuvent obtenir cet extrait pancréatique à partir de pancréas de bœuf ou de porc issus des abattoirs, les dispensant de la ligature complexe des canaux pancréatiques.

La première expérimentation humaine, à l'hôpital de Toronto, sur Leonard Thompson, jeune homme diabétique âgé de 13 ans est réalisée le 11 Janvier 1922. Mais celle-ci n'a pas le résultat attendu.

La poursuite des travaux, en particulier l'intervention de James Collip va changer la donne. Ce biochimiste purifie davantage l'extrait pancréatique isolé grâce à une méthode d'extraction assurant l'élimination des contaminants toxiques.

Le 23 Janvier 1922, Leonard reçoit une nouvelle injection et les résultats sont impressionnants. Après l'administration, la concentration de sucre dans le sang et les urines reviennent à la normale et les symptômes du diabète sont atténués.

Leur persévérance donne un nouveau souffle aux personnes diabétiques qui avant leurs recherches, se laissaient mourir de faim afin de retarder la mort. Le prix Nobel leur est décerné en 1923 pour cette découverte (65).

2. L'évolution du traitement par l'insulinothérapie

Ces investigations assurent la mise sur le marché des premières insulines purifiées à partir de pancréas de bœuf ou de porc. Les recherches se poursuivent. Ces insulines ont une action rapide engendrant des variations de glycémie importantes et obligeant des injections régulières. Les chercheurs souhaitent alors développer des analogues à action prolongée limitant le nombre d'injections quotidiennes.

3. Les premières insulines à action prolongée

L'insuline est active sous forme de monomère assurant sa diffusion rapide dans le sang. En 1936, le médecin Hans Christian Hagedorn découvre l'insuline protamine. L'association de l'insuline avec la protamine, une protéine basique obtenue à partir du sperme de la Truite Arc en Ciel, forme un précipité à pH neutre, libérant progressivement l'insuline dans le sang.

Parallèlement, des chercheurs de l'université de Toronto travaillent sur la cristallisation de l'insuline et mettent en évidence que celle-ci est possible en présence de zinc. Du fait de la présence de zinc et d'une concentration importante d'insuline, elle se dimérise et forme des hexamères, qui correspond à sa forme de stockage. Ainsi en 1937, l'insuline protamine zinc (IPZ) est produite. L'adjonction de zinc permettant de retarder davantage la libération de l'insuline dans le sang (66).

En 1946, Hagedorn met au point l'insuline NPH (Neutral Protamin Hagedorn), qui est un mélange isophane d'insuline et de protamine (67).

4. L'émergence de l'insuline humaine

C'est en 1955 que Frederick Sanger, un biochimiste anglais, définit la structure chimique de l'insuline humaine. On lui décernera le prix Nobel en 1958 (68).

La comparaison avec l'insuline de porc montre qu'un seul acide aminé diffère vis-à-vis de l'insuline humaine (Figure 28). La divergence se trouve sur la chaîne bêta qui possède un acide aminé Alanine en position 30 alors qu'il s'agit d'une Thréonine pour l'insuline humaine (69).

En 1980, une réaction d'hémisynthèse permet la mise sur le marché de l'insuline de porc humanisé. Ainsi, après extraction de l'insuline chez le porc, l'Alanine en position 30 sur la chaîne bêta va être substituée par une Thréonine. Cette conversion renforce l'efficacité de l'insuline du fait de l'homologie de structure avec l'insuline humaine. Néanmoins, elle ne dispense pas de l'utilisation d'animaux pour l'obtenir ce qui va renforcer la recherche afin de résoudre ce problème (70).

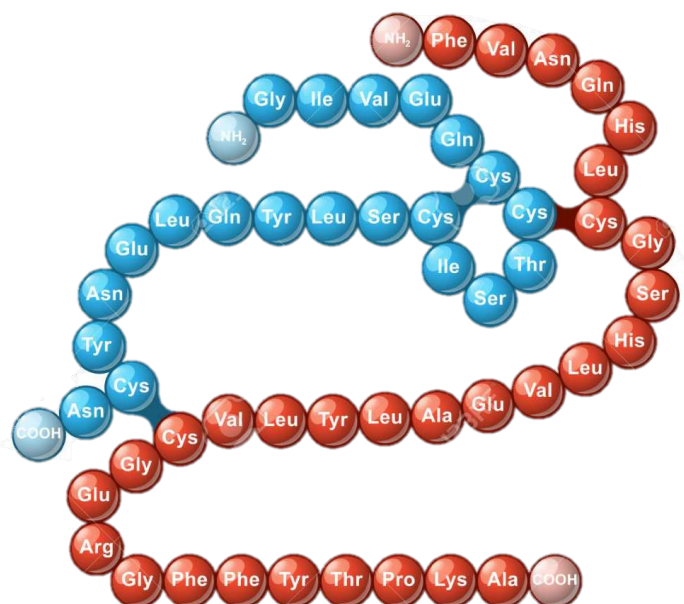


Figure 28 : Structure de l'insuline de porc

La première insuline humaine produite par génie génétique est approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) en 1982.

A l'époque, les séquences du gène codant pour l'insuline ou celle de son ARN messenger n'étaient pas connus. Un groupe de chercheurs a réussi à concevoir les gènes codant pour les chaînes alpha et bêta de l'insuline, à partir de la structure de celle-ci. Ces gènes ont été insérés dans le plasmide de bactérie *Escherichia Coli* assurant la production de ces deux chaînes. Leur purification et leur réunion ont permis la production d'une insuline humaine active (Figure 29) (71).

Cette avancée scientifique renforce l'efficacité des traitements chez les sujets diabétiques et met fin à l'utilisation des animaux dans la production de l'insuline.

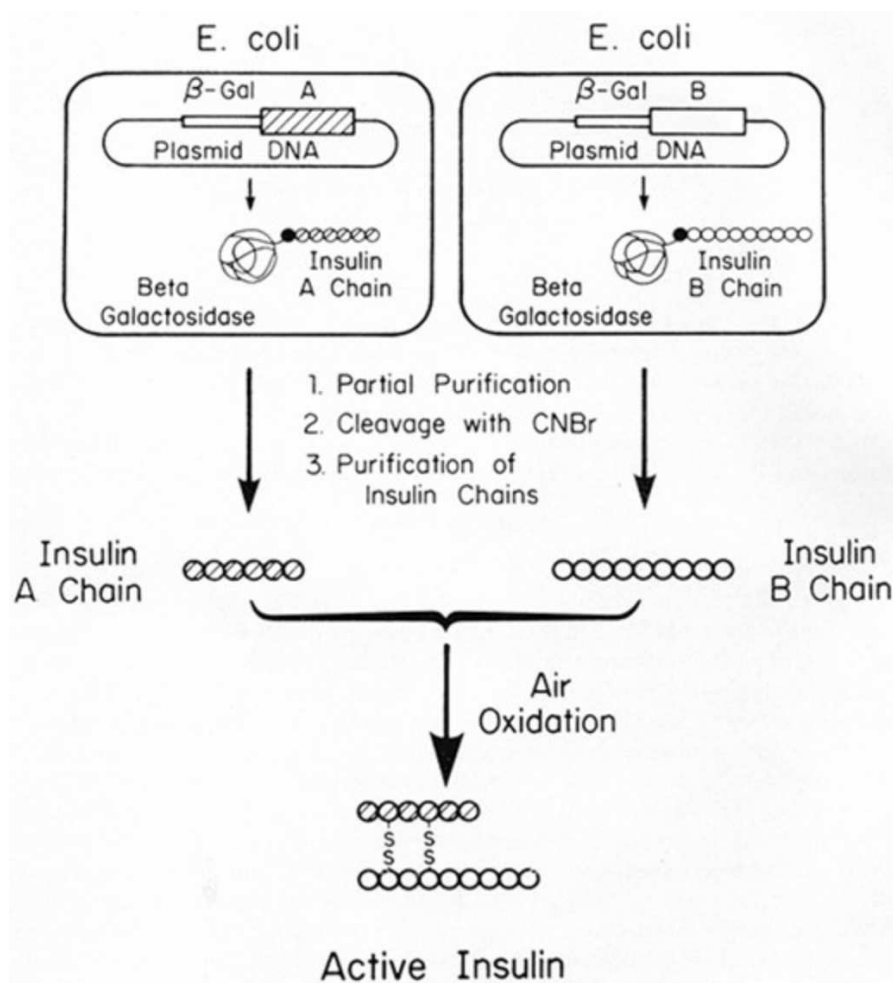


Figure 29 : Production de l'insuline par génie génétique

5. La classification des insulines

a. L'insuline humaine

Il existe différentes spécialités sur le marché, utilisant l'insuline humaine produite par génie génétique comme substance active. Celle-ci agit en 30 minutes, ce qui nécessite d'anticiper la prise avant la prise glucidique (72).

Comme médicaments commercialisés, nous pouvons citer l'Actrapid® (Novo Nordisk), Umuline® (Lilly France) (73).

L'insuline NPH est également utilisée chez certains patients, avec un délai d'action situé entre 1H à 1H30. Dans cette catégorie, nous retrouvons, par exemple, l'Insulatard® (Novo Nordisk) ou l'Umuline NPH® (Lilly France) (72,73).

Des mélanges d'insulines humaine et d'insuline NPH existent. L'avantage est qu'elle couvre l'action basale mais aussi le bolus à la suite de la prise glucidique grâce à un délai d'action d'environ 20 minutes. L'insuline Mixtard® (Novo Nordisk) rentre dans cette catégorie (72,73).

b. Les analogues de l'insuline

Au cours de la journée, notre glycémie évolue au rythme de nos repas. Le matin, au réveil, la glycémie oscille entre 0,7 à 1,10 g/L. Le taux de sucre dans le sang augmente après chaque repas n'excédant pas 1,40 g/L chez une personne non malade puis diminue à nouveau. Cette régulation est possible grâce un pic d'insuline qui est libérée rapidement à la suite de la montée de la glycémie.

L'insuline, en dehors de ces pics, est aussi produite de façon basale afin d'assurer l'équilibre glycémique au cours de la journée (Figure 30).

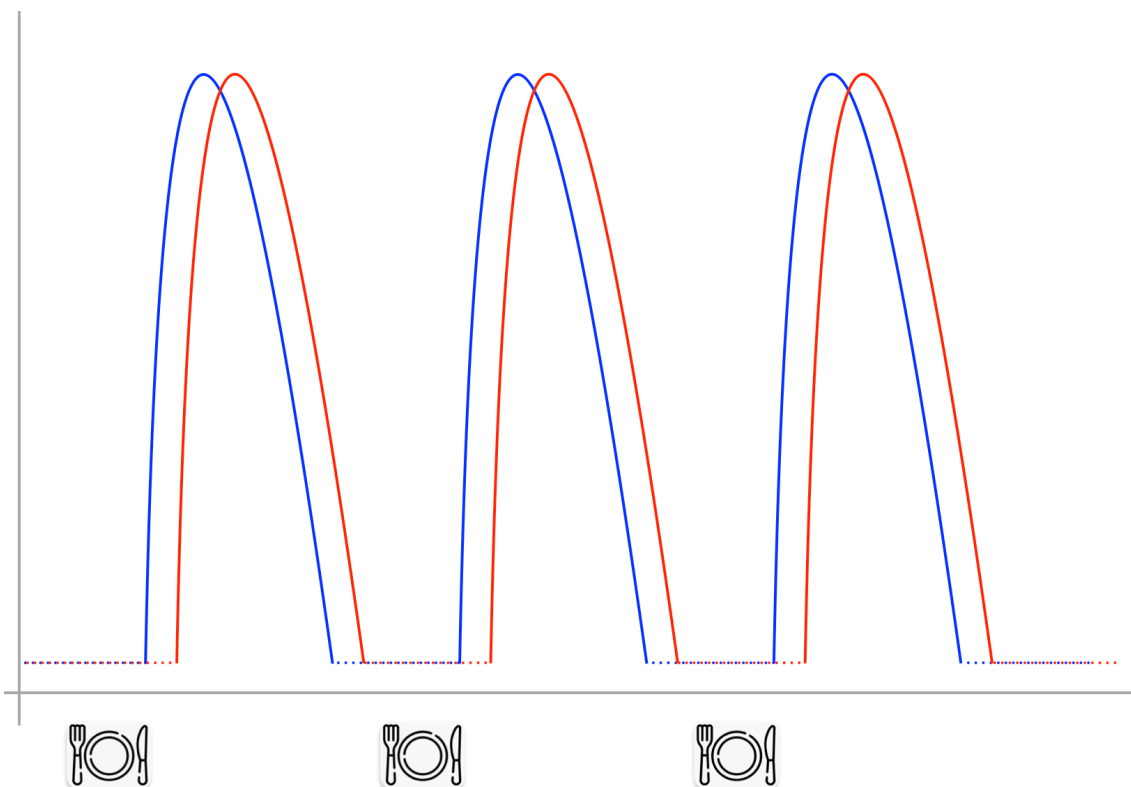


Figure 30 : Évolution de la glycémie et du taux d'insuline au cours de la journée

Les différents analogues de l'insuline vont permettre de reproduire ce schéma physiologique chez une personne diabétique IIIc, chez qui le pancréas ne va pas faire correctement son rôle.

Ainsi les analogues rapides sont administrés sous forme de bolus juste avant le repas pour permettre à la personne de manger.

Et les analogues lents, utilisés le soir, assurent les besoins journaliers (insuline basale).

- Les analogues rapides

Ces analogues agissent plus rapidement que l'insuline humaine, en 5 à 15 minutes. Les diabétiques doivent alors se piquer juste avant le repas. En revanche, l'action dans le temps est réduite : entre 4 à 6H.

Cette rapidité d'action est obtenue par des modifications structurales de l'insuline, altérant la capacité de dimérisation de l'insuline.

Trois grands analogues rapides existent :

- L'insuline lispro

Modification structurale : la position B29 de la Lysine et de la Proline, en B28, est inversée (Figure 31) (74).

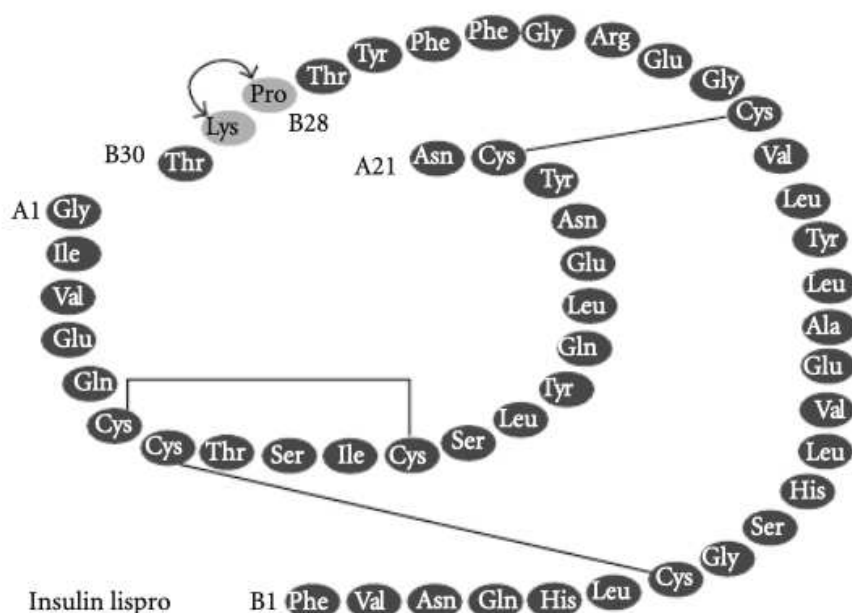


Figure 31 : Structure de l'insuline lispro

Humalog® (Lilly France) et Lyumjev® (Lilly France) sont des insulines lispro (73).

- L'insuline glulisine

Comme spécialité commercialisée, il y a Apidra® (Sanofi Winthrop Industrie) (73).

Modification structurale : l'Asparagine, en position B3, est remplacé par un Acide Aspartique et l'Acide Glutamique prend la place de la Lysine, en position B29 (Figure 32) (74).

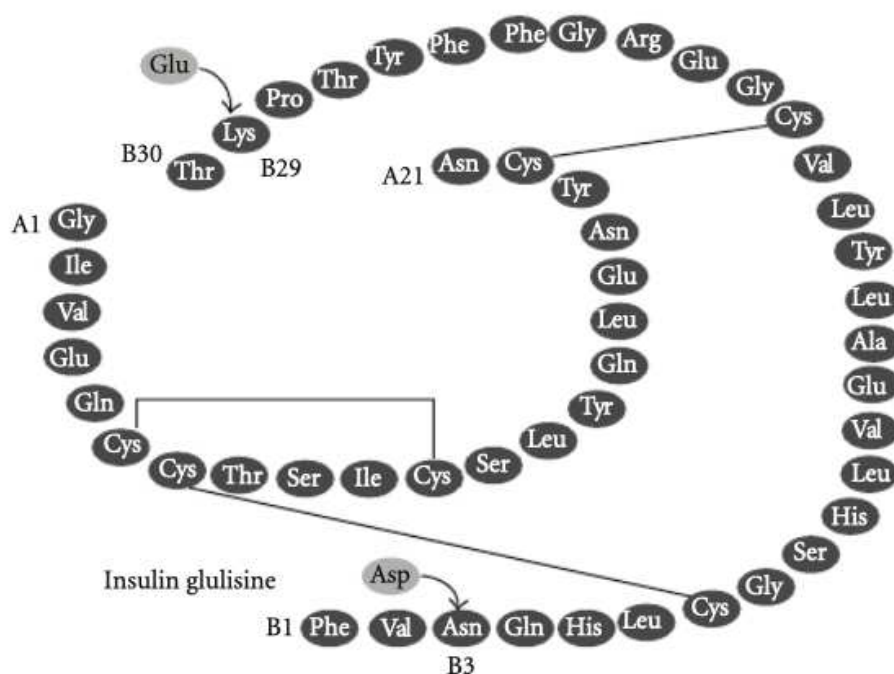


Figure 32 : Structure de l'insuline glulisine

- L'insuline asparte

Les insulines Fiasp® (Novo Nordisk) et Novorapid® (Novo Nordisk) appartiennent à cette catégorie (73).

Modification structurale : la Proline en position B28 est substituée par un Acide Aspartique (Figure 33) (74).

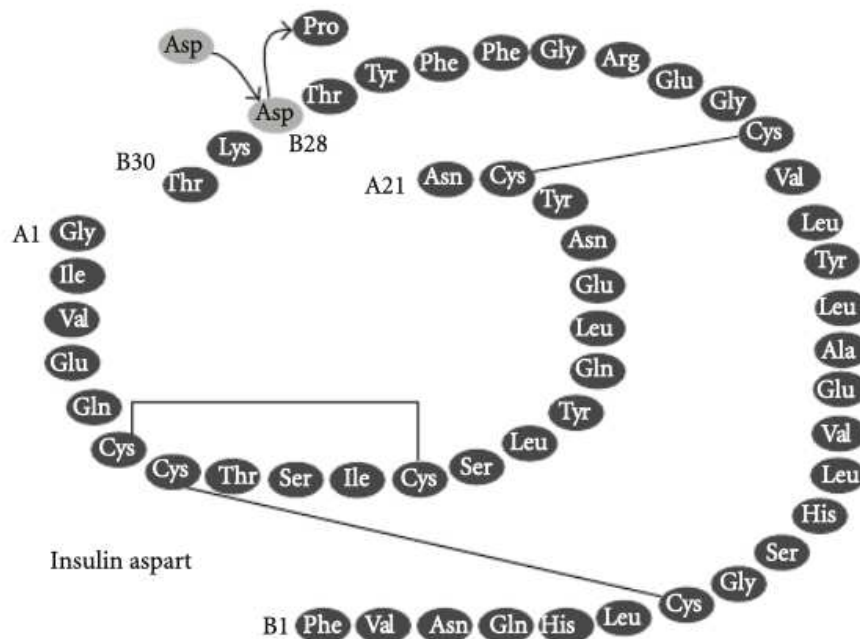


Figure 33 : Structure de l'insuline asparte

○ Les analogues lents

A l'inverse des analogues rapides, les analogues agissent en 2 à 4H et permettent de répondre au besoin basal en insuline, en favorisant la dimérisation de l'insuline ce qui limite sa diffusion dans l'organisme.

Il existe également trois analogues lents :

- L'insuline glargine

Lantus® (Sanofi Winthrop Industrie), Abasaglar® (Lilly France) et Toujeo® (Sanofi Winthrop Industrie) sont des insulines glargines (73).

Modification structurale : l'Asparagine, position A21, est substituée par une Glycine et deux Arginines sont ajoutées sur la Thréonine en B30 (Figure 34) (75).

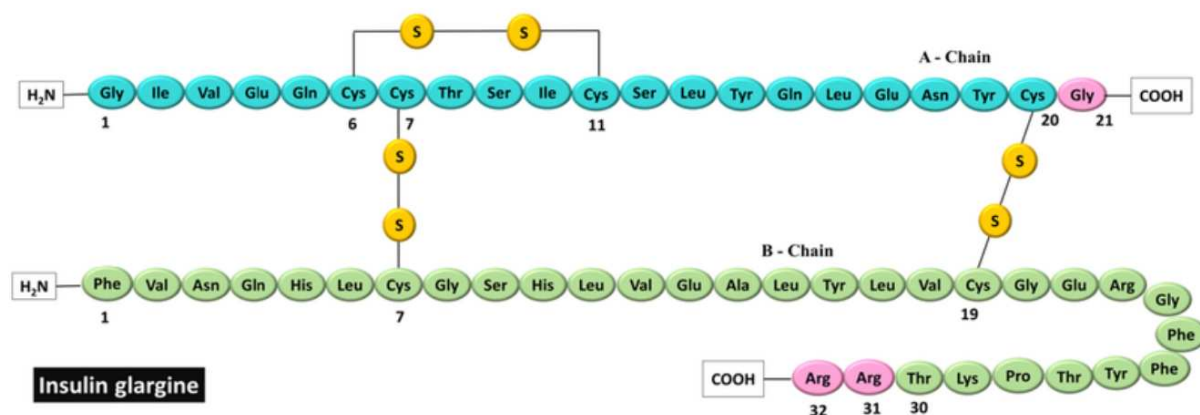


Figure 34 : Structure de l'insuline glargine

- L'insuline détémir

L'insuline détémir commercialisée est Levemir® (Novo Nordisk) (73).

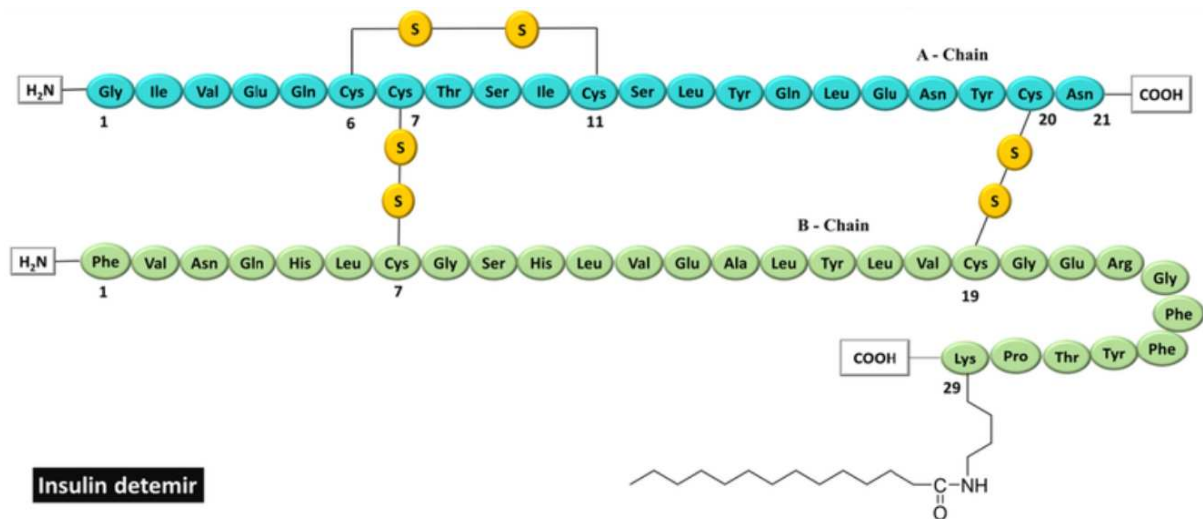


Figure 35 : Structure de l'insuline détémir

Modification structurale : la Thréonine, en B30, est supprimée. La Lysine (B29) est acylée avec un acide myristique (acide gras à 14 carbones) (Figure 35) (75).

- L'insuline dégludec

Un exemple d'insuline dégludec sur le marché est Tresiba® (Novo Nordisk) (73).

Modification structurale : retrait de la Thréonine (B30) et ajout d'un acide hexadécane dioïque (Figure 36) (75).

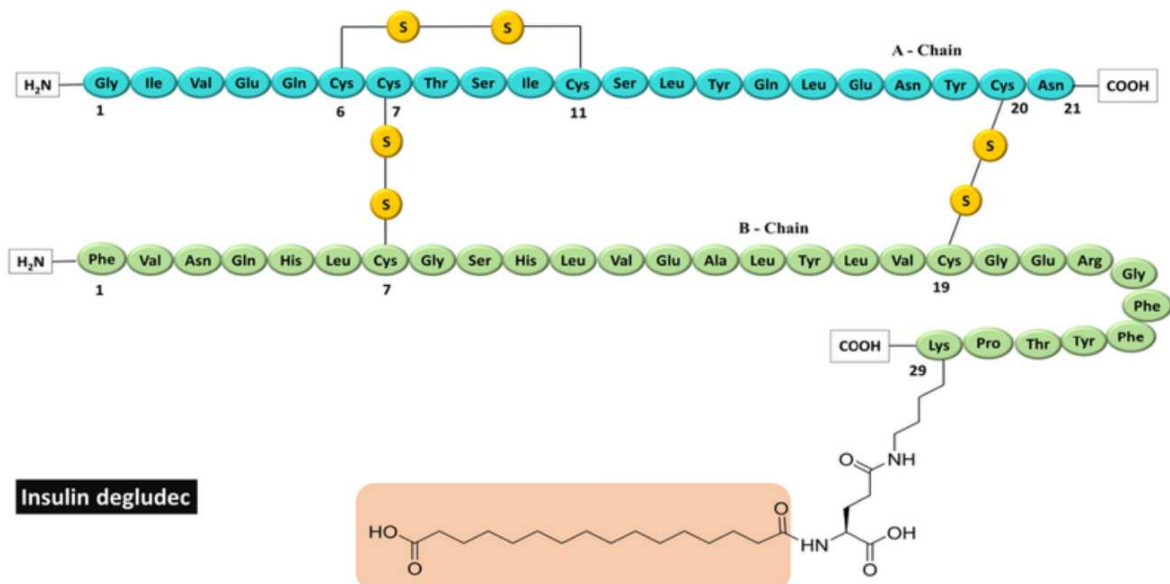


Figure 36 : Structure de l'insuline dégludec

- Les mélanges d'analogues rapides et d'insuline d'action intermédiaire

Des spécialités combinées ont été mises sur le marché. Elles associent des analogues rapides, permettant de contrer le pic glucidique post-prandiale et une insuline à action intermédiaire.

Nous pouvons ainsi citer :

- Humalog mix® (Lilly France): association entre une insuline lispro et une insuline lispro protamine (73).
- Novomix® (Novo Nordisk) : association entre une insuline asparte et une insuline asparte protamine cristallisée (73).

6. Les effets indésirables de l'insuline

Les effets indésirables de l'insuline sont peu nombreux. L'effet majeur est le risque d'hypoglycémie nécessitant une bonne connaissance de la part du patient. Ce dernier doit être capable de reconnaître l'hypoglycémie et doit savoir quoi faire dans ces situations.

Chez ces sujets, la poursuite de la consommation d'alcool est dangereuse car l'alcool est hypoglycémiant et va masquer les signes d'hypoglycémie.

D'autres effets sont possibles : une réaction au niveau du site de l'injection ou un risque de lipohypertrophie.

B. La Metformine

1. L'intérêt de l'utilisation concomitante avec la Metformine

Une étude de cohorte danoise, incluant les adultes (plus de 18 ans) atteints d'un diabète post pancréatite ou un diabète de type II entre 2009 et 2018, a montré le bénéfice de l'utilisation concomitante de Metformine chez ces sujets (76).

La Metformine a montré un effet protecteur vis-à-vis :

- Des hypoglycémies sévères (rapport de risque ajusté de 0,41)
- Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (rapport de risque ajusté de 0,74)
- De la mortalité toutes causes confondues (rapport de risque ajusté de 0,56)

Ces rapports, inférieurs à 1, reflètent le bénéfice de la Metformine face à ces effets indésirables montrant l'intérêt de son utilisation dans le traitement du diabète post pancréatite.

2. Le mode d'action de la Metformine

Elle appartient à la famille des biguanides, qui sont des anti-hyperglycémiants mais qui ne provoquent pas d'hypoglycémie.

La Metformine agit à différents niveaux :

- Elle réduit la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse
- Elle augmente la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose
- Elle retarde l'absorption intestinale du glucose

3. Les effets indésirables de la Metformine

Les principaux effets indésirables de la Metformine sont digestifs avec la potentielle apparition de nausées, de diarrhées, de vomissements ou encore de douleurs abdominales.

Un autre effet indésirable rare doit être pris en compte. Il s'agit de l'acidose lactique. Cette accumulation d'acide lactique dans le sang est causée par une surproduction ou par un défaut de son élimination. Les symptômes évocateurs sont les vomissements à répétition, les douleurs abdominales, les crampes et les douleurs musculaires, une sensation de malaise associée à une grande fatigue, des difficultés à respirer ou encore une diminution de la température corporelle et de la fréquence cardiaque (77). Cette situation est potentiellement mortelle pour le patient. Chez les sujets alcooliques chroniques, le risque est majoré par la consommation d'alcool. C'est pourquoi, l'association Metformine alcool est contre-indiquée, nécessitant l'arrêt de la consommation chez ces individus.

C. Apprendre à vivre avec le diabète

1. L'apprentissage de la surveillance glycémique

Deux méthodes existent pour permettre aux patients de surveiller leur taux de sucre dans le sang.

- La mesure de la glycémie capillaire

La glycémie capillaire évalue le taux de sucre dans le sang à un instant T permettant l'ajustement du traitement en fonction de la valeur indiquée.

Afin de réaliser cette analyse, différents dispositifs sont nécessaires :

- ◆ Un autopiqueur à usage unique ou réutilisable permettant d'obtenir la goutte de sang nécessaire pour la lecture. Dans certaines conditions, la profondeur de pénétration peut être adaptée en fonction de l'épaisseur de la peau.
- ◆ Des lancettes : elles sont apposées sur l'autopiqueur réutilisable au moment de la piqûre et changées à chaque utilisation. Leur élimination se fait dans un conteneur DASRI.
- ◆ Le lecteur de glycémie
- ◆ Des bandelettes ou des cassettes : elles recueillent la goutte de sang et permettent la mesure de la glycémie. Elles sont recyclées dans le DASRI.
- ◆ DASRI

La formation du patient à la réalisation de la glycémie capillaire est indispensable. Cela rend le patient acteur de sa prise en charge. Le pharmacien d'officine a un rôle majeur à jouer afin de rappeler l'importance de cet examen aux patients diabétiques et d'assurer sa bonne réalisation.

Pour avoir une analyse réussie, différentes étapes sont à respecter :

- ◇ Se laver les mains au savon et à l'eau chaude pour favoriser l'apport de sang au niveau des doigts. Bien se sécher les mains avant de réaliser la piqûre.
- ◇ Préparer le lecteur de glycémie
- ◇ Réaliser la piqûre. Afin de limiter les pertes de sensibilité, l'endroit de la piqûre doit être différent à chaque fois et elle ne doit pas être réalisée au niveau de la pulpe du doigt, il faut privilégier le côté du doigt. Il faut aussi éviter de piquer au niveau de la pince formée par le pouce et l'index.
- ◇ Prélever la goutte de sang et lire la mesure sur le lecteur. Si la circulation sanguine est difficile, ne pas hésiter à masser le doigt.
- ◇ Éliminer les déchets dans le DASRI

La prise en charge de ces dispositifs varie en fonction de l'âge :

- Chez l'adulte, un lecteur de glycémie est pris en charge tous les 4 ans et le stylo autopiqueur, 1 fois par an.
- Chez les moins de 18 ans, deux lecteurs sont remboursés tous les 4 ans et deux stylos autopiqueurs par an. Cela permet d'avoir un dispositif disponible pour l'école et un à domicile (78).

- La mesure du glucose en continu

La glycémie capillaire mesure le taux de sucre dans le sang à un instant précis mais elle ne reflète pas les variations de la glycémie au cours de la journée, ce qui représente un risque pour le patient. Des dispositifs ont été développés permettant de mesurer le glucose en continu dans le liquide interstitiel (Figure 37).

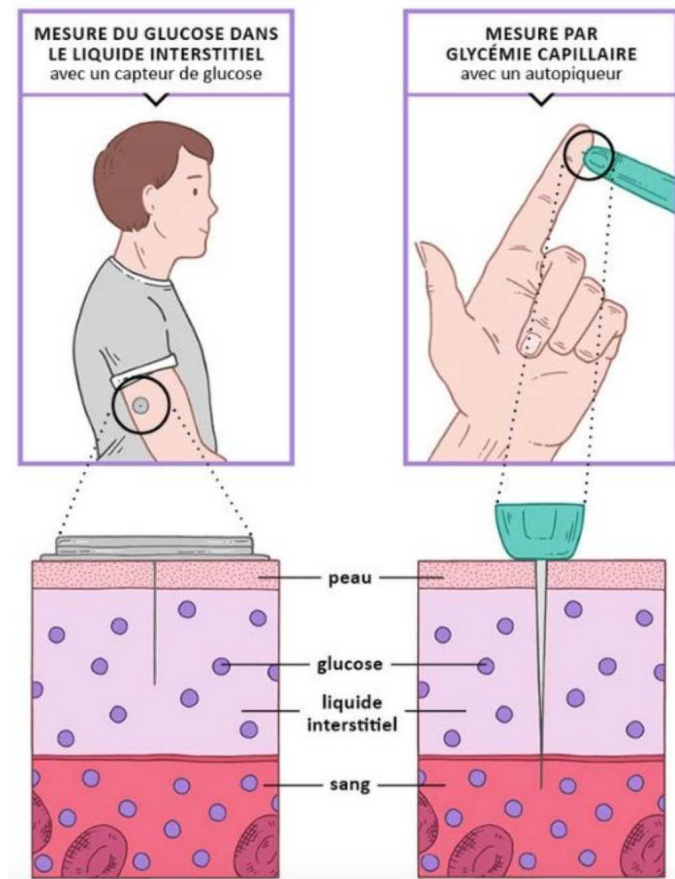


Figure 37 : Mesure du glucose en continu vs Glycémie capillaire

Cette mesure repose sur l'utilisation d'un capteur qui va être positionné par le patient au niveau du bras ou de l'abdomen. Ce capteur sera remplacé tous les 14 jours en modifiant la position de celui-ci à chaque fois (79). Les capteurs usagés sont éliminés grâce à des e-DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux avec électronique).

La lecture se fait grâce à un lecteur par simple passage sur le capteur ou grâce au téléphone assurant une lecture en continu.

Avec ce dispositif, des alarmes peuvent être paramétrées afin d'alerter le patient lors d'une variation importante du taux de glucose (hypoglycémie, hyperglycémie).

La prescription initiale, pour une période d'essai de 1 à 3 mois, est faite par un diabétologue ou un pédiatre spécialisé. Si le dispositif est bien toléré par le patient,

une prescription d'initiation est faite par le médecin spécialiste. Mais par la suite, les renouvellements peuvent être faits par un médecin traitant.

La prise en charge comprend la dispensation de 2 capteurs par mois et d'un kit tous les 4 ans (78).

2. La bonne utilisation des traitements

a. L'insuline

L'injection de l'insuline, chez les sujets diabétiques, peut se faire de plusieurs façons.

- L'injection avec une seringue

La seringue utilisée est graduée en Unités et permet l'administration d'une insuline ou de plusieurs insulines d'une même classe (pas de mélange d'analogues rapides et lents).

Les étapes de préparation de dose sont :

- Se laver les mains
- Désinfecter les bouchons des flacons avec un coton d'alcool
- Remplir la seringue avec un volume d'air correspondant à la dose d'insuline puis vider cet air dans le flacon
- Prélever une dose d'insuline supérieure à celle souhaitée
- Chasser les bulles d'air et ajuster la dose

- L'injection avec un stylo

L'utilisation du stylo est plus simple que celle d'une seringue. Ces stylos sont réutilisables ou non.

Pour les stylos, une aiguille est positionnée avant l'injection. Celle-ci doit être changée à chaque fois et sa longueur peut être adaptée en fonction de l'épaisseur de la peau. L'aiguille doit aussi être purgée juste avant l'injection.

Une molette permet de sélectionner le nombre d'unités nécessaires.

Pour chaque situation citée précédemment, l'insuline sera injectée en sous-cutané et le site d'injection devra être modifié régulièrement pour limiter le risque de lipodystrophies.

Les sites d'injection prioritaires sont l'abdomen (en évitant la zone autour du nombril), les cuisses, le haut des fesses et l'arrière du bras. Chaque zone sera subdivisée en 4

zones pour l'abdomen et en 2 zones pour les cuisses, le haut des fesses et l'arrière des bras.

Il est conseillé d'utiliser une zone par semaine en espaçant d'environ 1 centimètre les différents points d'injection (Figure 38) (80).

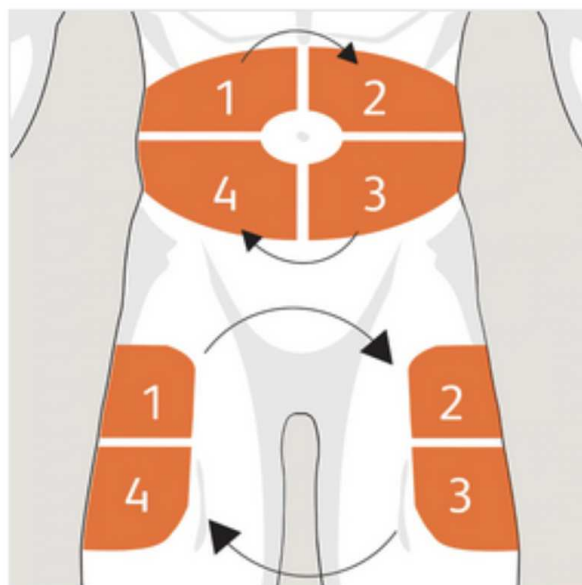


Figure 38 : Les sites d'injection de l'insuline

L'injection se fait sur une peau propre et sèche (désinfecter la zone n'est pas nécessaire). Pour assurer l'administration en sous-cutanée, un pli cutané peut être fait. Pour être sûr que l'intégralité de la dose est délivrée, un maintien de 10 secondes est conseillé. Après cela, les différents déchets sont éliminés dans les conteneurs adaptés.

Avant son ouverture, l'insuline est conservée au frigo. Après ouverture, elle est conservée à température ambiante à l'abri de la lumière et de la chaleur pendant 1 mois.

En cas d'hypoglycémie sévère, des « antidotes » à base de glucagon existent. Pour cela, il est important que le patient et l'entourage soient formés à l'utilisation de ces dispositifs.

- Glucagen kit 1mg/ml ® : chez l'adulte, la dose administrée est de 1mg en sous-cutanée ou en intramusculaire. L'injection sera faite préférentiellement dans les bras, dans le ventre ou dans les cuisses. Ce dispositif peut se conserver au réfrigérateur ou pour une durée de 1 mois à température ambiante (Figure 39).

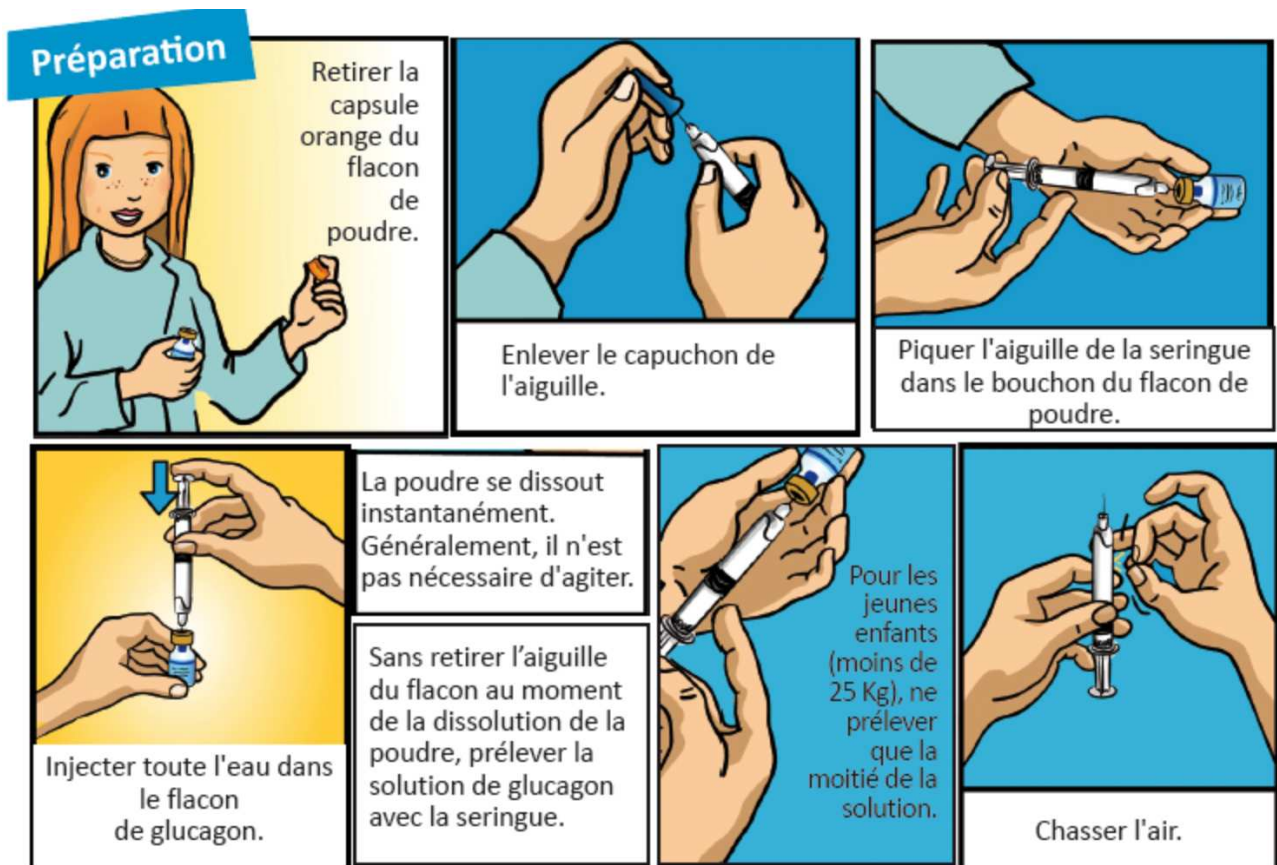


Figure 39 : Préparation du Glucagen

- Baqsimi 3mg poudre nasale en récipient unidose® : en cas d'hypoglycémie, une dose de 3mg de glucagon est administrée dans une narine. La conservation se fait à température ambiante (Figure 40) (81).

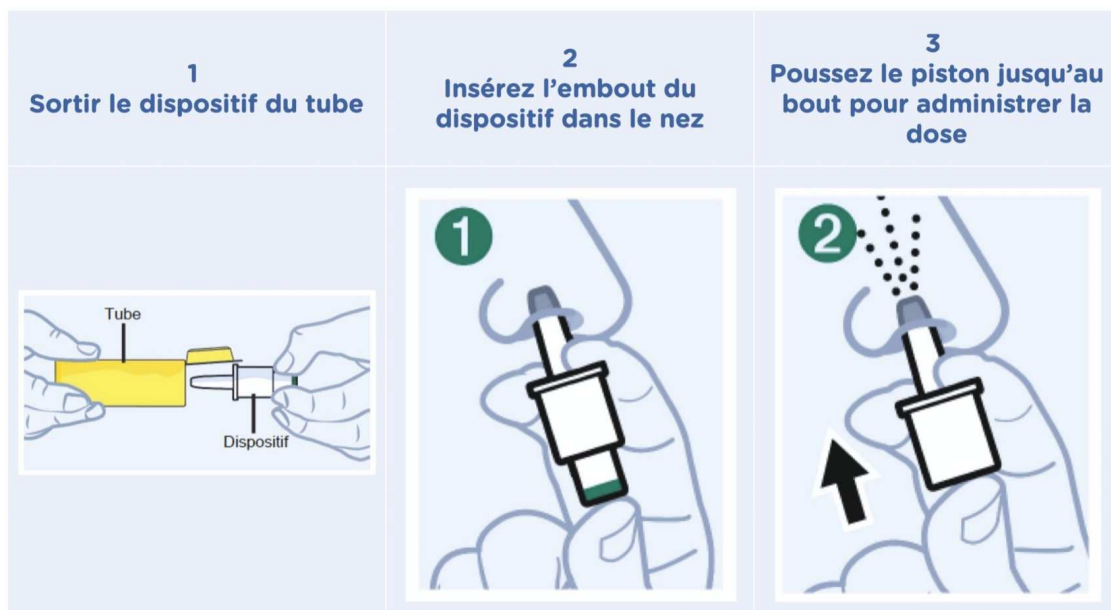


Figure 40 : Utilisation du Baqsimi

b. La Metformine

La Metformine est éliminée par voie rénale. Ainsi, une surveillance de la fonction rénale est nécessaire avant son instauration. Cette surveillance, par la suite, est faite une fois par an. La Metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine inférieure à 30 mL/min).

L'association avec des produits de contraste iodés est contre-indiquée. Dans ces situations, la Metformine doit être arrêtée pour l'examen et elle sera réinstaurée quelques jours plus tard. Ces produits de contraste sont responsables d'une insuffisance rénale fonctionnelle provoquant l'accumulation de la Metformine, qui représente un risque d'acidose lactique.

Il est également important de rappeler les signes d'acidose lactique au patient.

Pour limiter l'atteinte digestive, la Metformine doit être prise au milieu du repas (82).

3. La surveillance des complications

Afin de prévenir les potentielles complications, un grand nombre d'exams de suivi sont recommandés.

- Prévention de la rétinopathie diabétique

L'examen de choix repose sur la réalisation d'un fond d'œil. Il doit être effectué au moins 1 fois tous les deux ans, avec une prise en charge à 100% chez les sujets pourvus d'une affection longue durée pour le diabète (83).

- Suivi bucco-dentaire

Un brossage quotidien (2 fois par jour minimum) et une visite par an chez le chirurgien-dentiste doivent être réalisés car les sujets diabétiques ont un risque majoré de caries, d'abcès, de gingivite ou de parodontite (84).

- Prévention du pied diabétique

Le diabète peut être responsable de neuropathie périphérique qui engendre une perte de sensibilité au niveau des pieds et qui rend la peau plus sèche mais aussi plus fragile. Le risque de plaie au niveau du pied est alors majoré. Si celle-ci n'est pas correctement prise en charge, il y a risque d'amputation.

Afin d'éviter cela, un examen quotidien des pieds est nécessaire. Si celui-ci est difficile, le patient peut s'aider d'un miroir ou demander de l'aide à un proche. Et en cas de lésions, il s'agit d'une situation d'urgence nécessitant une visite médicale (85).

Les pieds des personnes diabétiques doivent être contrôlés au moins 1 fois par an par le médecin traitant qui pourra rediriger le patient vers un podologue si besoin.

Pour évaluer la sensibilité des patients et déceler une potentielle neuropathie, le médecin peut réaliser ou prescrire des examens :

- Réalisation du test au monofilament
- Prescription d'un électromyogramme qui mesure l'activité électrique des muscles et des nerfs (86)

L'atteinte du pied est gradée. Ce grade définit le taux de prise en charge par le podologue :

Grade 0	Absence de neuropathie / d'artériopathie	
Grade 1	Neuropathie sensitive isolée	
Grade 2	Neuropathie associée à une artériopathie ou à une déformation du pied	Prise en charge : 5 séances de prévention des lésions des pieds
Grade 3	Antécédents d'amputation ou d'ulcération	Prise en charge : - 8 séances de prévention chez les sujets présentant une plaie en cours de cicatrisation - 6 séances de prévention en l'absence de plaies

Les conseils du pharmacien d'officine sont essentiels afin de limiter le risque de lésions :

- Veiller à une bonne hygiène des pieds
- Hydrater la peau
- Prendre soins des ongles : ils doivent être coupés à l'aide d'un ciseau à bouts ronds et d'une lime
- Privilégier la râpe en carton en cas d'hyperkératose.
- Avoir des chaussures adaptées : il existe des gammes de chaussures réservées aux diabétiques. Il faut aussi conseiller aux patients de vérifier

l'intérieur de la chaussure pour éviter le risque de lésions (présence de couture, présence d'un objet...).

- Surveillance de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Ce paramètre reflète les variations de la glycémie sur les trois derniers mois. Le dosage est fait par une prise de sang et est réalisé au moins deux fois par an. L'objectif d'HbA1c est adapté en fonction de l'âge, du type de diabète, de l'ancienneté de celui-ci ou encore de la présence ou non de complications (87).

- Prévention de l'atteinte vasculaire

Au moins une fois par an, la fonction rénale est évaluée par prise de sang et une analyse d'urine. Différents paramètres sont explorés afin de définir la fonction rénale : le débit de filtration glomérulaire (DFG), la créatinine et l'albuminurie.

Une exploration d'anomalie lipidique (EAL) doit être réalisée, par une prise de sang, une fois par an. L'analyse des taux de cholestérol et de triglycérides est importante car le diabète favorise l'apparition des plaques d'athérome qui accentuent le risque d'accident vasculaire cérébral, de coronaropathie ou d'artériopathie des membres inférieurs (87).

Ce suivi est associé à la réalisation d'un électrocardiogramme au moins une fois par an (88).

4. Les mesures hygiéno-diététiques

La prise en charge des patients repose sur la dispensation de traitements médicamenteux qui doivent être associés à la mise en place de mesure hygiéno-diététiques (89) :

- La pratique d'une activité physique adaptée au moins 30 minutes par jour. Cette activité limite la sédentarité chez les patients ce qui réduit le risque de surpoids ou d'obésité.
- L'adaptation de l'alimentation. Les conseils donnés au patient sont les suivants :
 - Éviter de sauter un repas : risque d'hypoglycémie important
 - Avoir un apport de glucides étalés sur la journée avec au minimum 3 repas qui peuvent être associés à des collations en fonction des besoins. Pour équilibrer la glycémie, il faut associer les glucides complexes et les glucides simples.

- Les glucides complexes, présents dans les féculents, sont absorbés lentement provoquant une élévation progressive de la glycémie.
- Les glucides simples, retrouvés dans les fruits, sont d'absorption rapide et font grimper rapidement la glycémie.

Les aliments contenant des glucides peuvent être classés en fonction de leur index glycémique. Plus l'index glycémique est élevé, plus la glycémie va augmenter rapidement. Les patients diabétiques devront favoriser les aliments avec un faible index glycémique (Figure 41).

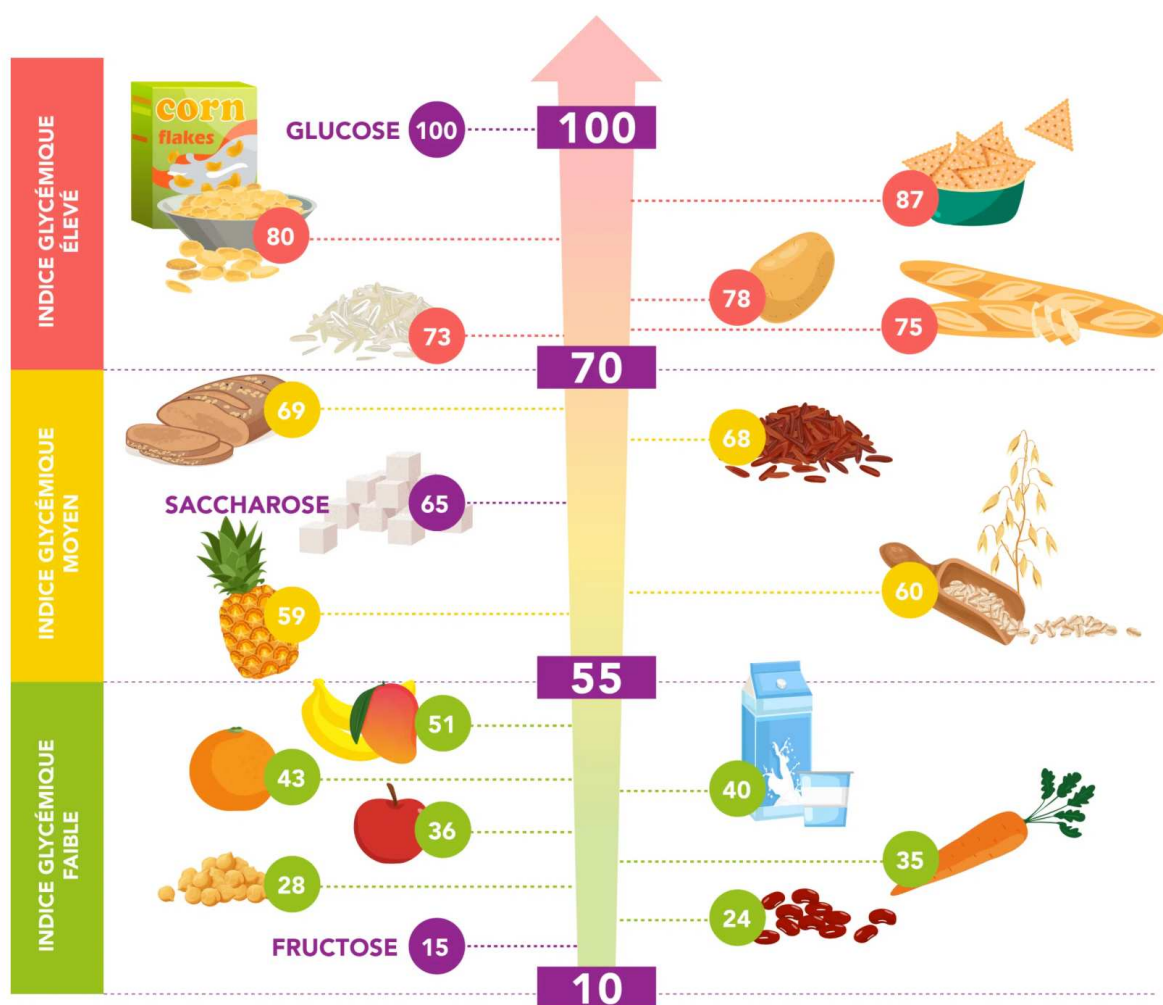


Figure 41 : Échelle d'index glycémique

- Éviter de grignoter
- Limiter l'apport de sel et des composants sucrés comme les bonbons, les boissons sucrées, l'alcool...
- Surveiller la consommation des graisses en prévention du risque cardiovasculaire et de la prise de poids. Il est conseillé de privilégier les

graisses mono ou poly insaturés présents dans l'huile d'olive par exemple.

- Consommer des fibres (légumes, fruits ou aliments complets) pour limiter l'absorption des glucides afin de réguler la glycémie.

5. La vaccination

Le pharmacien d'officine doit insister sur l'importance de la vaccination chez ces sujets pour qui le risque infectieux est majoré. Le développement de nouvelles compétences pour le pharmacien permet d'améliorer la couverture vaccinale chez le patient : les pharmaciens peuvent prescrire et administrer les vaccins nécessaires.

Les vaccinations recommandées sont :

- La grippe avec un rappel annuel. Un bon de prise en charge est délivré chez les patients diabétiques assurant une prise en charge totale.
- La COVID : ce rappel pourra être proposé en même temps que la réalisation du vaccin grippe
- La vaccination contre le pneumocoque. Depuis 2024, un nouveau vaccin est présent sur le marché : le Prevenar 20®. Le développement de ce vaccin a modifié les recommandations vaccinales chez l'adulte de plus de 18 ans à risque (90) :
 - Pas de vaccination antérieure : une dose unique avec Prevenar 20®
 - Une vaccination antérieure par un Prevenar 13® ou Pneumovax 23® depuis au moins 1 an : faire une dose de rappel avec Prevenar 20®
 - Vaccination antérieure VPC13-VPP23 depuis au moins 5 ans : faire une dose de rappel avec Prevenar 20®

D. Une prise en charge pluridisciplinaire

Le patient qui a développé un diabète à la suite d'une pancréatite chronique alcoolique va rencontrer un grand nombre de professionnels de santé au cours de sa prise en charge. La prise en charge de son addiction va nécessiter l'intervention de psychologues, d'addictologues ainsi que d'assistantes sociales. Pour l'aider face à son diabète, un diabétologue ainsi qu'une diététicienne seront sollicités. La coordination et la prise en charge globale de ce patient seront assurées par le médecin généraliste.

Le pharmacien d'officine constitue également un élément central dans sa prise en charge. Il s'agit d'un professionnel de santé de proximité qui va être à l'écoute du patient, qui sera à même de pouvoir déceler les personnes à risques afin de les rediriger vers les professionnels adaptés. Il pourra aussi conseiller les patients et répondre à leurs questions, leurs inquiétudes, leurs doutes.

Un entretien thérapeutique, dans un milieu confidentiel, pourra aussi être programmé avec le patient afin de reprendre différents points essentiels dans sa pathologie.

V. Conclusion

Par cette thèse, j'ai exposé la stratégie de prise en charge du diabète pancréatoprive pouvant se développer à la suite d'une pancréatite chronique alcoolique. Celle-ci s'avère complexe du fait de la difficulté à équilibrer le diabète.

Le pharmacien d'officine a un rôle majeur à jouer dans l'accompagnement du patient et peut intervenir à différents niveaux de sa prise en charge. Étant un professionnel de santé de proximité, il est une porte d'entrée dans le processus de prise en charge de la maladie. Il peut accompagner le patient tout au long de son parcours et l'aider à surmonter les épreuves. Outre cet aspect social, le pharmacien est le spécialiste des traitements médicamenteux. Il est à même de dispenser les conseils d'utilisation, de surveillance et d'hygiène de vie aux patients, leur permettant de mieux appréhender leur nouvelle maladie, leurs nouveaux traitements et d'améliorer leur qualité de vie.

Actuellement, des transplantations de pancréas ou encore des greffes d'îlots de Langerhans sont réalisées, mais elles sont réservées aux patients souffrant d'un diabète de type I sévère. L'évolution des données scientifiques ouvrira peut-être, dans quelques années, la réalisation de ces interventions chez les sujets touchés par un diabète pancréatoprive.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire CAGE-DETA

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Questionnaire CAGE-DETA (Alcool)

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin ?

→ Une réponse positive à deux questions sur quatre est un bon critère prédictif d'un problème de consommation d'alcool.



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE AUDIT

(ALCOHOL USE DISORDERS TEST)

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les dix questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence consommez-vous de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verre d'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. À quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus en une même occasion ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	



QUESTIONNAIRE AUDIT

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
10. Un parent, un ami, un médecin ou autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	

TOTAL

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Un score supérieur ou égal à 7 chez l'homme et à 6 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool

- Un score supérieur à 12 chez l'homme et chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool

Société Française d'Alcoologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcool-info-service.fr



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE FACE

(FAST ALCOHOL CONSUMPTION EVALUATION)

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?	Non				Oui	
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	Non				Oui	
5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?	Non				Oui	

TOTAL

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Pour un score égal ou supérieur à 5 chez l'homme et 4 chez les femmes, un mésusage est à suspecter.
- Pour les deux sexes, un score supérieur ou égal à 9 est en faveur d'une dépendance.

Société Française d'Alcoologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcool-info-service.fr

Bibliographie

1. Buscail L, Bournet B, Muscari F, Carrère N, Otal P. Traité de pancréatologie. Elsevier Masson. 2021.
2. Qu'est-ce qu'un cancer du pancréas ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://fondation-arc.org/cancer/cancer-pancreas/quest-ce-quun-cancer-pancreas>
3. Enseignement d'Histologie Humaine, Pr Serge Nataf - Le Tissu Epithélial (cours N°3) [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-3->
4. Larousse É. îlots de Langerhans - LAROUSSE [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/%C3%AElots_de_Langerhans/14105
5. ANATOMIE ET RADIOANATOMIE DU PANCRÉAS [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2012_Medecine_ParentNicolas/web/html/indexbebf.html?option=com_content&view=article&id=3&Itemid=47
6. Drake RL. Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants, 4e édition. Elsevier. 2020.
7. Insuline [Internet]. Nutrixeal Info. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/insuline/>
8. RCSB: PDB-101 [Internet]. [cité 5 sept 2024]. PDB101: Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus: undefined: Insulin. Disponible sur: <https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/drugs/insulin/insulin>
9. Lawrence MC. Understanding insulin and its receptor from their three-dimensional structures. Mol Metab. 13 mai 2021;52:101255.
10. ResearchGate [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Figure 5 : La maturation de l'insuline. Représentation schématique des... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-maturation-de-linsuline-Representation-schematique-des-differentes-etapes-de_fig2_359057442
11. récepteur de l'insuline (représentation schématique) - Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article1088>
12. Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, Lund A, Knop FK. Glucagon Physiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/>
13. Larousse É. somatostatine - LAROUSSE [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/somatostatine/16165>
14. COURS FINAL SOMATOSTATINE.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/COURS%20FINAL%20SOMATOSTATINE.pdf>
15. 15 PP.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.exobiologie.info/diabete/15%20PP.pdf>
16. suc pancréatique - LAROUSSE [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/suc_pancr%C3%A9atique/76409
17. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=ent%C3%A9rokinase#>
18. Partie 5 : Le pancréas [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cours-medecine.info/medecine/physiologie/pancreas.html>
19. Pancréatite chronique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur:

<https://www.snfge.org/content/pancreatite-chronique-0>

20. Bérard - Alcoolodépendance métabolites toxiques de l'éthan.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02095529/document>
21. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 févr 2024]. Métabolisme de l'alcool. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/689844/metabolisme-de-l-alcool>
22. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 3 nov 2023]. Addictions. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>
23. découverte du circuit de la récompense : Olds & Milner, 1954 — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/circuit-de-la-recompense/contenus-et-figures-activites-pedagogiques/images-relatives-a-lactivite-pedagogique/experience-de-olds-milner-1954>
24. Tassin JP. Planet-Vie. 2021 [cité 12 juill 2024]. Le circuit de la récompense. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/le-circuit-de-la-recompense>
25. Définition et facteurs favorisant l'addiction [Internet]. [cité 1 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/artois/assure/sante/themes/addictions/definition-facteurs-favorisants>
26. VIDAL [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Alcoolodépendance - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/alcool-dependance.html>
27. Outils auto-évaluation [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 17 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/outils-auto-evaluation/>
28. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhay M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 1 sept 2017;17(5):720-31.
29. Fotsing - Insuffisance pancréatique exocrine diagnostic et.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2021/09/315_022_FOTSING.pdf
30. FMC-HGE [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Insuffisance pancréatique exocrine : diagnostique et prise en charge. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/insuffisance-pancreatique-exocrine-diagnostique-et-prise-en-charge/>
31. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
32. L'alcoolisme, une maladie multidimensionnelle - Inicea [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.inicea.fr/articles/pathologie/alcoolisme>
33. Diagnostic - addictions-et-vieillessement.ch [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.addictions-et-vieillessement.ch/medecins/alcool/diagnostic.html>
34. Lhermitte et al. - 2002 - Les marqueurs biologiques de la consommation d'alc.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2002/01/ata20021p58.pdf>
35. 0506F.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0506F.pdf>
36. Résumé des caractéristiques du produit - VALIUM 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60290800&typedoc=R>
37. Résumé des caractéristiques du produit - SERESTA 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60351986&typedoc=R>
38. Author. Score de Cushman [Internet]. NPEM. 2022 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur:

<https://npem.fr/score-de-cushman/>

39. Résumé des caractéristiques du produit - BACLOCUR 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 avr 2024].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66009893&typedoc=R>

40. Fiche info - SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63957761#>

41. Résumé des caractéristiques du produit - ACAMPROSATE BIOGARAN 333 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69724187&typedoc=R>

42. Résumé des caractéristiques du produit - ESPERAL 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61500746&typedoc=R>

43. Résumé des caractéristiques du produit - NALTREXONE ACCORD 50 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67115586&typedoc=R>

44. VIDAL [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Comment soigne-t-on l'alcoolodépendance ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/alcool-dependance/traitement.html>

45. Charbit B. Prise en charge du patient alcoolique. *Oxymag*. sept 2019;32(168):17-20.

46. Résumé des caractéristiques du produit - BEVITINE 250 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67434235&typedoc=R>

47. Résumé des caractéristiques du produit - BECILAN 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66700359&typedoc=R>

48. Résumé des caractéristiques du produit - NICOBION 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68884833&typedoc=R>

49. CHU de Rouen [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Cholangiographie Rétrograde par Voie Endoscopique (CPRE). Disponible sur: <https://www.chu-rouen.fr/endoscopies-digestives/cholangiographie-retrograde-par-voie-endoscopique-cpre/>

50. Qu'est-ce que le diabète ? [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arthis/assure/sante/themes/diabete/diabete-comprendre/definition>

51. Diabète : Types de diabète | Qu'est-ce que le diabète ? [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>

52. Viggers R, Jensen MH, Laursen HVB, Drewes AM, Vestergaard P, Olesen SS. Glucose-Lowering Therapy in Patients With Postpancreatitis Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 26 août 2021;44(9):2045-52.

53. Chiffres du diabète en France [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>

54. Pathologie — Data ameli [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Diab%C3%A8te

55. Symptômes et diagnostic du diabète [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arthis/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/diagnostic-diabete>

56. chevalier.n@chu-nice.fr. Diagnostic d'un diabète sucré [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur:

- <https://www.s fendocrino.org/diagnostic-dun-diabete-sucre/>
57. Vonderau JS, Desai CS. Type 3c: Understanding pancreaticogenic diabetes. JAAPA. nov 2022;35(11):20.
 58. Hypoglycémie, hyperglycémie et acidocétose [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arts/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/acido-cetose-hypoglycemie-hyperglycemie>
 59. Complications du diabète : les fondamentaux [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arts/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-fondamentaux>
 60. Complications du diabète au niveau des yeux [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arts/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-yeux-diabete>
 61. Complications du diabète au niveau des reins [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arts/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-reins>
 62. Complications du diabète au niveau des membres inférieurs [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arts/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-membres-inferieurs>
 63. Complications du diabète au niveau des artères coronaires [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arts/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-arteres-coronaires>
 64. Complications du diabète au niveau des pieds [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arts/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-pieds>
 65. Découverte de l'insuline [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/decouverte-de-linsuline>
 66. Bose JP. Protamine Zinc Insulin. Indian Med Gaz. juill 1938;73(7):390-5.
 67. Saleem F, Sharma A. NPH Insulin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549860/>
 68. VIDAL [Internet]. [cité 16 août 2024]. Décès de Frederick Sanger, pionnier du séquençage de l'ADN et double Prix Nobel de chimie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13460-deces-de-frederick-sanger-pionnier-du-sequencage-de-l-adn-et-double-prix-nobel-de-chimie.html>
 69. 123RF [Internet]. [cité 18 août 2024]. la structure de l'hormone de l'insuline de porc, deux chaînes peptidiques, 3d illustration vectorielle de protéines. Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_61063710_la-structure-de-l-hormone-de-l-insuline-de-porc-deux-chaines-peptidiques-3d-illustration.html
 70. Bitil A. Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulino-dépendant.
 71. Riggs AD. Making, Cloning, and the Expression of Human Insulin Genes in Bacteria: The Path to Humulin. Endocr Rev. 1 juin 2021;42(3):374-80.
 72. tableau_insulines_08072020.pdf [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24192/tableau_insulines_08072020.pdf
 73. VIDAL [Internet]. [cité 20 août 2024]. Résultats de recherche pour. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/medicaments.html?query=insuline>
 74. Valla V. Therapeutics of Diabetes Mellitus: Focus on Insulin Analogues and Insulin Pumps. Exp Diabetes Res. 1 janv 2010;2010:178372.
 75. ResearchGate [Internet]. [cité 20 août 2024]. Structures of long-acting insulins. A Insulin glargine, B Insulin... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structures-of-long-acting-insulins-A-Insulin-glargine-B-Insulin-detemir-and-C-Insulin_fig3_378338746
 76. Davidsen L, Jensen MH, Cook ME, Vestergaard P, Knop FK, Drewes AM, et al.

Metformin treatment is associated with reduced risk of hypoglycaemia, major adverse cardiovascular events, and all-cause mortality in patients with post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study. Eur J Endocrinol. 1 janv 2024;190(1):44-53.

77. ANSM [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Actualité - Acidose lactique et metformine : un risque évitable. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine-un-risque-evitable>

78. Autosurveillance de la glycémie et auto-examen [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/autosurveillance-glycemie>

79. Capteur de Glucose | Appareils pour Mesurer la Glycémie en Continu [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/mesure-du-glucose-en-continu>

80. Administration d'insuline - AJD [Internet]. 2023 [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/vivre-avec-un-diabete-de-type-1/prise-en-charge-du-diabete-de-type-1/ladministration-dinsuline/>

81. baqsimi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_fr.pdf

82. VIDAL [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Metformine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>

83. Diabète : le suivi des yeux [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/suivi-yeux>

84. Diabète : le suivi buccodentaire [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/diabete-suivi-buccodentaire>

85. Le suivi des pieds du diabétique [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/suivi-pieds>

86. Diabète : le suivi des nerfs [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/diabete-suivi-des-nerfs>

87. Diabète : les analyses de sang et d'urines [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/analyses-sang-urines>

88. Diabète : le suivi du cœur et des artères [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/examens-suivi>

89. Diabète et alimentation au quotidien : les fondamentaux [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-vivre-quotidien/equilibre-alimentaire/diabete-alimentation-fondamentaux>

90. Méningites, pneumonies et septicémies à pneumocoque [Internet]. 2024 [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-pneumonies-et-septicemies-a-pneumocoque>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Venel
Prénom : Laurette

Titre de la thèse : La prise en charge du diabète dans la pancréatite chronique alcoolique

Mots-clés : Pancréatite chronique alcoolique – Diabète pancréatoprive – Alcoolisme

Résumé :

Le diabète pancréatoprive ou diabète de type IIIc est l'une des principales complications rencontrées chez les sujets souffrant de pancréatite chronique alcoolique. Celle-ci est causée par la consommation chronique d'alcool qui va avoir des effets néfastes sur la fonction pancréatique, avec une altération de la fonction endocrine.

Le diabète pancréatoprive, du fait de l'inflammation chronique du pancréas, est très difficile à équilibrer. Ainsi l'arsenal thérapeutique est limité à l'utilisation de l'insuline dans la majorité des cas.

Le rôle du pharmacien d'officine est primordial dans l'accompagnement du patient afin de l'aider dans la compréhension de sa maladie, de ses traitements et de dispenser les conseils associés nécessaires. Son action rentre dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire, indispensable face à cette maladie.

Membres du jury :

Présidente et Directrice de thèse : LALLOYER Fanny, MCU-HDR, Pharmacien, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : GRESSIER Bernard, PU-PH, HDR, Pharmacien, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieure : MANCHE Vanessa, Pharmacien-Titulaire d'officine, Pharmacie Manche, Ecques