

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

**Soutenue publiquement le 22 octobre 2025
Par Mme RICOUART Marion**

Titre
PLACE DES ANALOGUES DU GLP-1 DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE
DE TYPE 2 ET ROLE DU PHARMACIEN

Membres du jury :

Président : Monsieur DECAUDIN Bertrand,
Professeur des Universités - Praticien hospitalier
Faculté de Pharmacie, Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur SIMON Nicolas,
Professeur des Universités - Praticien hospitalier
Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur(s) : Monsieur BEGHIN François,
Docteur en pharmacie, titulaire, Montigny en Gohelle

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne
ROBACZEWSKI	
Vice-président Recherche	Olivier
COLOT	
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe
TRICOIT	
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHRIS-
FABRE	

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien
D'HARANCY	
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas
MORGENROTH	
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure
BARBOTIN	
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA

Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise
ODOU	
Chargé de mission dossier HCERES	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	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	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	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	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	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	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	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	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	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	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	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	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	
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

<u>Civ.</u>	<u>Nom</u>	<u>Prénom</u>	<u>Service d'enseignement</u>	<u>Section</u> <u>CNU</u>
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	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	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitolo-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

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

Remerciements

Merci à Monsieur Simon Nicolas d'avoir accepté de superviser mon travail et surtout d'avoir été très réactif sur ces dernières semaines de travail.

Merci à Monsieur Decaudin Bertrand d'avoir rapidement accepté d'être président de mon jury de thèse.

Merci à Monsieur Beghin François d'avoir su me pousser à enfin avancer sur ce travail qui aurait dû être fait depuis pas mal d'années. Vous avez su me faire confiance et être patient.

Merci à Madame Dehouck Françoise, de m'avoir transmis vos années d'expérience de pharmacien d'officine lors de mes stages officinaux. Et merci de m'avoir fait confiance pour les premières années de ma carrière de pharmacien. Désolée de ne pas avoir effectué ce travail plus tôt.

Merci à Julien de m'avoir transmis ta passion pour ce métier et m'avoir appris à être juste, empathique, rigoureuse, à travailler en équipe. Je pense que je ne serais pas la même dans mon travail aujourd'hui si je ne t'avais pas côtoyé. Merci aussi à toi et ta femme Marie pour avoir essayé de me motiver à trouver un sujet pour cette thèse.

Merci à mon groupe d'amis de la fac de pharma, même si on ne se voit pas aussi souvent que je le souhaiterais, je sais que quand on réussit à se réunir, on passe toujours de superbes moments. Ça y est la dernière de la bande va enfin soutenir sa thèse 12 ans après !

Merci à mes collègues de la pharmacie Dehouck, de la pharmacie de la gare d'Audruicq et de la Pharmacie Beghin de m'avoir soutenu, de me faire confiance et d'avoir entendu maintes et maintes fois le mot thèse durant toutes ces années.

Merci à Elodie, Marie-Helene et Laetitia, c'est avec vous 3 que j'ai passé le plus de temps à travailler jusqu'à présent. Vous étiez là dès mes premiers stages et vous étiez toujours là quand j'ai décidé de déménager à 100 km de vous. De très bons souvenirs à Audruicq avec vous. Même si je n'habite plus tout prêt, je continue de penser à vous très souvent. J'espère qu'on aura l'occasion de boire un verre en l'honneur de cette thèse tant attendue.

Merci à mes parents de m'avoir permis de faire des longues études dans des conditions optimales. Je sais ce que je vous dois et je vous en serais éternellement

reconnaissante. Désolée papa de ne pas avoir pu effectuer ce travail avant ta disparition. J'espère quand même que tu restes fier de ta petite marionnette.

Merci à ma petite maman d'avoir été patiente avec moi, d'avoir essayé de me motiver à travailler sur cette thèse pour laquelle il m'a fallu beaucoup de temps avant de me fixer sur un sujet.

Merci à Julie ma sœur d'être présente quand je vais bien mais aussi quand je doute ou quand je suis triste.

Merci à Mathieu, mon chéri qui a su être patient, qui m'a motivé à finir ce travail. Désolée d'avoir mis tout ce temps et d'avoir refusé certaines sorties ou soirées pour pouvoir avancer sur cette thèse.

Merci à Charlotte, Fanny et Florence d'être vous tout simplement. Notre petit groupe est indispensable à mon bien être. Vous êtes mes confidentes les plus fidèles. Et vous aussi vous avez souvent entendu parlé de cette thèse.

Table des matières

Introduction	17
PARTIE 1 : Le diabète de type 2 et ses complications	18
I. Généralités	18
A. Définition.....	18
B. Classification	19
C. Épidémiologie en France.....	20
D. Étiologie.....	21
II. Physiopathologie du diabète de type 2	25
A. Le glucose	25
B. L'insuline.....	26
C. L'insulinorésistance chez le diabétique de type 2.....	27
D. LE GLP-1	28
E. GLP-1 et cas pathologiques	30
III. Complications du diabète.....	31
A. Les complications microangiopathiques	31
B. Les complications macroangiopathiques.....	34
C. La neuropathie diabétique	35
D. Le pied diabétique	35
PARTIE 2 : Les traitements du diabète de type 2.....	37
I. Objectifs du traitement chez le diabétique de type 2	37
II. Surveillance clinique et biologique	38
A. Hémoglobine glyquée.....	38
B. Glycémie.....	39
C. Consultation ophtalmologiste.....	39
D. Soins de pédicurie	40
E. Suivi cardiologique et vasculaire.	41
F. Suivi néphrologique	42
III. Règles hygiéno-diététiques	43

A.	Lutter contre l'obésité et le surpoids	43
B.	Modifier ses habitudes alimentaires	43
C.	Lutter contre la sédentarité et l'inactivité physique	46
D.	Arrêter le tabac	47
IV.	Traitements médicamenteux	48
A.	Médicaments antidiabétiques oraux recommandés.....	48
B.	Les insulines	50
C.	Les analogues du GLP-1	50
PARTIE 3 : Rôle du pharmacien dans la délivrance des analogues du GLP-1		63
I.	Missions du pharmacien d'officine	63
II.	Dispensation des analogues du GLP-1 par le pharmacien	64
A.	Dispensation lors d'une primo-prescription d'un analogue du GLP-1	65
B.	Dispensation lors d'un renouvellement d'un analogue du GLP-1	74
III.	Conseils liés au diabète de type 2.....	78
A.	Surveillance clinique et biologique.....	78
B.	Règles hygiéno-diététiques	82
Conclusion		85
Annexes		87
Bibliographie		95

Introduction

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique multifactorielle et évolutive qui concerne de plus en plus de personnes en France. Un pharmacien d'officine est amené à rencontrer plusieurs patients diabétiques par jour dans son officine. Plusieurs traitements existent pour aider un patient diabétique à retarder la survenue de complications liées à cette pathologie et ainsi réduire la morbi-mortalité liée au diabète de type 2.

La prise en charge du patient diabétique de type 2 est globale et plurielle. Elle concerne aussi bien les habitudes de vie du patient que les traitements médicamenteux. Les analogues du glucagon like peptide de type 1 (GLP-1) constituent un traitement médicamenteux largement utilisé dans le diabète de type 2. Depuis l'apparition des anciennes générations d'analogues du GLP-1 en 2008/2009, leur place dans la stratégie thérapeutique du patient diabétique de type 2 a bien évolué. Depuis 2024, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été mises en place par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour prendre en charge un patient atteint de diabète de type 2.

Nous allons dans un premier temps faire le point sur le diabète de type 2 afin de montrer le rôle du GLP-1 dans l'homéostasie glucidique. Nous évaluerons les principales complications qui résultent d'un diabète de type 2.

Dans une deuxième partie, nous étudierons les axes thérapeutiques recommandés par la HAS avec notamment les modifications des habitudes de vie, les analogues du GLP-1 et la place qu'ils ont par rapport aux autres thérapeutiques disponibles.

Dans un dernier chapitre, nous développerons le rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation des analogues du GLP-1 dans le diabète de type 2.

PARTIE1 : Le diabète de type 2 et ses complications

I. Généralités

A. Définition

Le diabète est une maladie définie par une élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang appelée hyperglycémie.

Cette hyperglycémie chronique est la principale cause de survenue de complications dégénératives de la maladie diabétique. Elles sont évitables ou peuvent au minimum être retardées grâce à un traitement adéquat.

Le diabète est défini par une glycémie plasmatique à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L ou supérieure à 2,00 g/L quelle que soit l'heure du prélèvement [1,2,3].

On posera le diagnostic de diabète après 2 glycémies plasmatiques à jeun supérieures à 1,26 g/L à 2 dates différentes.

Le diabète est une maladie chronique qui se caractérise par une quantité d'insuline insuffisante produite par le pancréas ou par une mauvaise utilisation de l'insuline produite par l'organisme, on parle dans ce cas d'insulinorésistance. L'insuline agit comme une clé en permettant au glucose présent dans le sang d'entrer dans les cellules du corps pour qu'il soit utilisé comme source d'énergie.[4]

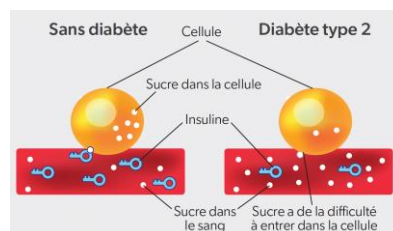


Figure 1 : L'insulinorésistance [4]

Un patient diabétique n'est pas capable de permettre à l'organisme d'utiliser le glucose de manière adéquate comme source d'énergie, soit par insulinorésistance, soit par insulinopénie. En conséquence, le glucose a plus de difficulté à pénétrer dans les cellules. Le diabète est une maladie chronique qui ne se guérit pas, mais qui peut se contrôler [4].

B. Classification

Le diabète regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente. Ce syndrome nécessite donc une classification afin de mieux adapter les traitements à chaque type de pathologie.

On distingue le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). Le diabète gestationnel, les diabètes dits spécifiques ou secondaires sont des formes de diabète qui apparaissent dans des populations spécifiques.

Le diabète insulino-dépendant se caractérise par une absence absolue d'insuline sécrétée par le pancréas. Ceci est généralement dû à une destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Le diabète non insulino-dépendant se caractérise par une insulino-résistance (diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline) associée à une insulino-pénie (diminution de la sécrétion d'insuline).

Le diabète dit « spécifique » est secondaire à une maladie pancréatique, une endocrinopathie, une iatrogénie (effet indésirable provoqué par un médicament ou par un acte médical) ou lié à des anomalies génétiques.

Le diabète gestationnel se définit par un trouble de la tolérance au sucre chez la femme enceinte. Cette anomalie apparaît lors de la grossesse et disparaît généralement à l'accouchement. On parle de maladie transitoire [2].

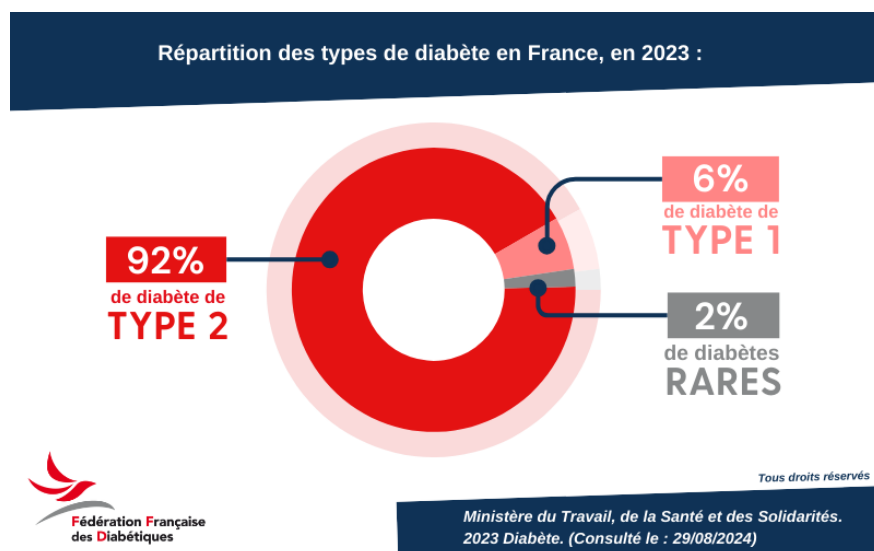


Figure 2 : Répartition des types de diabète en France en 2023 [5]

C.Épidémiologie en France

Nous allons nous attarder sur la prévalence du diabète en France. La prévalence étant le nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas déjà diagnostiqués.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2023 était de 5,6% (contre 4,6% en 2012) soit plus de 3 millions et demi de personnes traitées.

Cette prévalence augmente au fil des années depuis 1998 (date des premières estimations établies par l'assurance maladie) [6].

Les disparités territoriales restent très marquées avec une fréquence du diabète beaucoup plus élevée dans les départements et régions d'Outre-mer et en Seine-Saint-Denis. A l'opposé, les départements situés à l'ouest de l'hexagone et notamment en Bretagne enregistrent les fréquences les plus faibles [6].

En 2023, les hospitalisations pour complications chroniques liées au diabète restent très fréquentes. Parmi les personnes âgées de 45 ans et plus, traitées par médicament pour un diabète, les complications podologiques (plaies du pied et amputations de membre inférieur) touchent respectivement 981 et 286/100 000 personnes. Quant aux complications cardio- et neuro-vasculaires (accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) touchent respectivement 589 et 223/100 000 personnes [6].

D.Étiologie

Plusieurs facteurs peuvent être responsables du diabète. Généralement c'est une association de plusieurs de ces causes qui est responsable du développement de la maladie.

1. Facteurs environnementaux

Les principales causes du diabète non insulino-dépendant sont d'origine environnementale.



Figure 3 : Les principaux facteurs de risque du diabète [7]

a. Le surpoids ou l'obésité

i. Définitions

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque importants prédisposant à un diabète de type 2.

Lorsqu'elle est de prédominance abdominale, l'obésité est d'autant plus impliquée dans la prédisposition à faire un diabète.

Le surpoids se définit par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m² :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)}^2$$

On emploie le terme « obésité » lorsque l'IMC dépasse 30 kg/m². Quand l'IMC dépasse 35 kg/m² on parle d'obésité sévère, et lorsqu'il dépasse 40 kg/m² on qualifie l'obésité de morbide ou massive [8].

C'est finalement le tour de taille qui est devenu l'indicateur clinique recommandé du fait de son association au risque cardiovasculaire et de sa relation avec la graisse abdominale viscérale considérée comme un compartiment graisseux critique pour le risque athérogène et diabéto-gène. Un périmètre abdominal supérieur à 94 cm

chez l'homme et 80 cm chez la femme dans la population caucasienne est un facteur de risque supplémentaire. On parle alors d'obésité abdominale [9].

L'obésité est une maladie chronique évolutive. Ce qui peut expliquer sa forte implication dans le diabète de type 2.

L'obésité peut être prise en charge. Elle fait intervenir plusieurs acteurs de santé tels que les médecins, les infirmiers, les diététiciens, les masseurs-kinésithérapeutes, les psychologues...

ii. Déséquilibre alimentaire et microbiote intestinal

Un déséquilibre de l'apport alimentaire est souvent en lien avec la susceptibilité à développer un diabète de type 2.

Globalement un apport calorique journalier trop important peut être l'une des causes du diabète.

L'apport calorique journalier est fonction du sexe du patient et de son activité physique.

Une alimentation trop riche en graisses saturées, en sucres rapides et trop faible en protéines, fibres et sucres lents est souvent responsable d'un surrisque au développement du diabète.

L'alimentation joue un rôle important dans la composition du microbiote intestinal. En effet, à partir des aliments consommés, les bactéries intestinales produisent des composés organiques, les métabolites, qui peuvent avoir un impact sur la santé s'ils sont présents en trop grande ou trop faible quantité dans l'organisme.

Certaines études ont par exemple mis en avant qu'une quantité plus faible des bactéries productrices d'un acide gras connu pour améliorer la sensibilité à l'insuline, le butyrate, est associé à un risque de diabète plus élevé.

D'autres travaux récents suggèrent qu'une altération du microbiote intestinal dérègle le métabolisme de l'histidine, un acide aminé présent dans de nombreux aliments, ce qui entraîne une élévation des niveaux d'un métabolite ; le propionate d'imidazole. Cette molécule bloque l'action de l'insuline, l'empêchant de diminuer les quantités de sucre dans le sang. Une étude publiée dans *Nature Communications* : la cohorte METACARDIS pilotée par l'Inserm, dont l'objectif est d'étudier l'impact des changements du microbiote intestinal sur l'apparition et la progression des maladies cardio-métaboliques et des pathologies associées, a confirmé ces résultats. C'est une étude menée sur 1990 participants originaires de France, Danemark et Allemagne [10].

De plus en plus d'études tendent à montrer qu'une dysbiose intestinale est un facteur de risque dans le développement des maladies métaboliques [11].

La bactérie *Akkermansia muciniphila* est l'une des bactéries les plus abondantes du microbiote intestinal humain. L'abondance de cette bactérie est inversement corrélée avec le poids corporel, l'adiposité, la glycémie, la perméabilité intestinale [12].

b. La sédentarité et l'inactivité physique

L'inactivité physique ainsi que la sédentarité sont 2 facteurs favorisant le diabète.

L'inactivité physique se définit par moins de 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée effectuée par semaine (soit l'équivalent de 30 minutes de marche par jour pendant 5 jours par semaine à une allure soutenue).

La sédentarité correspond au temps passé assis ou allongé durant la période d'éveil, entre le lever et le coucher. Il est recommandé de passer moins de 8h assis par jour en prenant en compte toutes les périodes durant lesquelles on peut être assis sur une journée : le repas, le travail au bureau, le temps passé devant les écrans, les déplacements en véhicules motorisés...

Rester plus de 8h assis sur une journée représente un réel facteur de risque pour le diabète. La prévention du diabète ainsi que de l'obésité passe par une lutte contre la sédentarité et l'inactivité physique [13].

c. Le tabagisme

Outre le risque de développer une maladie cardiovasculaire, le tabagisme actif et passif augmente également le risque de diabète.

Fumer augmente le risque de survenue d'un diabète de type 2 de 37 à 44%.

En moyenne, les fumeurs ont deux à trois fois plus de risques de développer un diabète de type 2 que les non-fumeurs, avec un risque proportionnel au nombre de cigarettes consommées et le nombre d'années de tabagisme. Le tabac accroît l'intolérance au glucose et réduit la sensibilité à l'insuline. Cette insulino-résistance est favorisée par le tabagisme actif (+40 %) mais également par le tabagisme passif (+28 %) [14].

Le lien entre tabagisme et diabète est clairement établi. De nombreuses études épidémiologiques confirment que le tabagisme - actif ou passif -, notamment par l'action directe de la nicotine sur différents récepteurs cellulaires, favorise l'apparition de l'insulino-résistance et le diabète de type 2 (DT2) [15].

Le tabagisme augmente aussi le risque des complications liées au diabète.

d. L'hypertension artérielle

Le sang, en circulation dans l'organisme, exerce une pression ou tension sur la paroi des artères. Lorsque la pression artérielle est trop élevée et persistante sur la paroi des artères, on parle d'hypertension artérielle. L'hypertension artérielle se définit, que l'on soit diabétique ou non, par des chiffres de pression artérielle dépassant 140/90 mmHg. En cas de diabète, le seuil de contrôle de la tension artérielle est abaissé à 135 mmHg et 85 mmHg [7,16].

Une hypertension artérielle favorise le risque de survenue d'un diabète de type 2 mais favorise également le risque de complications liées au diabète.

e. Dyslipidémie

Une anomalie des lipides dans le sang existe chez la plupart des patients diabétiques de type 2 dès le moment du diagnostic. L'augmentation du LDL cholestérol est particulièrement néfaste. Il s'agit du « mauvais cholestérol » qui s'oppose au HDL cholestérol dénommé le « bon cholestérol ». Une élévation des triglycérides est fréquemment associée [7]. Une HDL-cholestérolémie < 0,35 g/l [ou 0,9 mmol/l] et/ou une triglycéridémie > 2 g/l [ou 2,3 mmol/l] sont des facteurs de risque de survenue du diabète [17].

2. Facteurs non environnementaux

Parmi les facteurs non dépendants de l'environnement, on retrouve :

L'âge : la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), une personne âgée de plus de 45 ans constitue un facteur de risque pour le diabète.

L'origine géographique : Les populations d'origine non caucasienne sont plus à risque de développer un diabète [17].

Une prédisposition génétique : un antécédent familial de diabète chez un apparenté de 1er degré (père, mère ou fratrie) est source de risque de diabète [18].

Ces facteurs de risque de développer un diabète de type 2 ne sont pas modifiables au contraire des facteurs environnementaux.

Afin de mieux traiter un patient diabétique, il ne faudra pas oublier de tenir compte des facteurs environnementaux et d'essayer de les corriger.

II. Physiopathologie du diabète de type 2

A. Le glucose

La glycémie d'un sujet sain varie peu au cours d'une journée. La concentration plasmatique de glucose résulte d'un équilibre entre son entrée dans la circulation systémique et sa sortie par son utilisation tissulaire. Dans des conditions basales, après une nuit de jeûne, le glucose est produit principalement par le foie et de manière moins importante par les reins. Après un repas, l'entrée de glucose en circulation provient de l'absorption du glucose alimentaire par le tube digestif et de la production hépatique de glucose résiduelle.

L'utilisation du glucose dans les tissus varie selon les conditions physiologiques.

A jeun, le cerveau et les éléments figurés du sang utilisent le glucose. Ce sont des tissus consommateurs « obligés » de glucose.

Après prise alimentaire, l'utilisation de glucose augmente principalement dans les tissus insulino-sensibles tels que le muscle squelettique ou le tissu adipeux.

L'utilisation du glucose est régulée spécifiquement selon les tissus grâce à des transporteurs spécifiques du glucose (i.e. *glucose transporter* ou GLUT). Le glucose pénètre dans les cellules à travers des protéines transmembranaires par diffusion facilitée. L'expression de ces transporteurs est spécifique selon les tissus. Le nombre de transporteurs et la constante de Michaelis (i.e. K_m) du transporteur de chaque cellule permettent de conférer un métabolisme du glucose différent entre les tissus.

Le nombre de transporteurs présents à la surface cellulaire détermine le transport maximum de glucose alors que le K_m définit la manière dont le transport de glucose varie en fonction de la concentration de glucose dans le milieu.

Les transporteurs GLUT3 et GLUT1 sont présents dans le cerveau ainsi que dans les autres organes qui ne dépendent pas de l'insuline tels que érythrocytes, tissus fœtaux ou le placenta. Le transport de glucose dans les cellules exprimant GLUT3 est maximal pour toutes les valeurs physiologiques de glycémie. Il devient plus faible lorsque la glycémie s'abaisse de manière importante ($K_m = 1,6 \text{ mmol/L}$).

L'entrée du glucose dans les cellules exprimant GLUT2 est proportionnelle à la concentration extracellulaire de glucose ($K_m = 20 \text{ mmol/L}$). Il est exprimé dans les cellules bêta du pancréas, dans certaines cellules hypothalamiques, dans le foie, dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans les cellules tubulaires rénales. Il joue

donc un rôle important dans l'absorption du glucose ainsi que dans la régulation de la glycémie.

Le transporteur GLUT4 ($K_m = 5 \text{ mmol/L}$) est exprimé principalement dans le muscle squelettique, le tissu adipeux et certaines cellules du système nerveux central. Dans les cellules au repos, il est associé à la membrane de vésicules intracytoplasmiques et ne participe pas au transport de glucose. C'est la stimulation des cellules par l'insuline qui va entraîner une fusion des vésicules intracellulaires avec la membrane plasmique. Ce phénomène de translocation va provoquer une augmentation marquée du nombre de transporteurs à la surface membranaire. Le métabolisme du glucose des cellules à transporteur GLUT4 est donc dépendant de l'insuline [19].

B. L'insuline

Le pancréas est un organe très important dans la régulation de la glycémie puisqu'il va sécréter plusieurs hormones exerçant une influence sur elle. L'insuline est sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans et va diminuer la glycémie en augmentant l'incorporation du glucose dans certaines cellules.

Le glucagon, sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans est responsable d'une élévation de la glycémie notamment par une augmentation de la production de glucose.

L'insuline inhibe la production endogène de glucose et stimule le transport, l'oxydation ainsi que le stockage du glucose (synthèse de glycogène) dans les tissus insulino-sensibles. Elle peut aussi stimuler la lipogénèse (conversion de glucose en acides gras) dans le foie. Le glucagon quant à lui stimule la glycogénolyse et la néoglucogénèse dans le foie.

L'adrénaline (hormone de stress) a les mêmes effets que le glucagon dans le foie. Elle permet la libération des substrats de la néoglucogénèse et inhibe l'utilisation du glucose en périphérie. Elle stimule la lipolyse dans le tissu adipeux et inhibe la sécrétion d'insuline.

C'est l'équilibre entre l'insuline et les hormones cataboliques ou de stress telles que le glucagon et l'adrénaline qui participe à l'homéostasie du glucose.

La prise alimentaire augmente le rapport insuline/hormones de stress et stimule l'utilisation et le stockage du glucose. Après un repas, la glycémie s'élève et stimule la production pancréatique d'insuline. Cette hyperinsulinémie qui en découle inhibe la production hépatique du glucose. Pendant ce temps, les cellules hépatiques

extraient une partie du glucose arrivant par la veine porte pour le stocker sous forme de glycogène. Ceci est dû à une activation de la glucogène synthase et une diminution de la glucogène phosphorylase par l'insuline. Dans les tissus insulino-sensibles extra-hépatiques, l'insuline stimule le transport du glucose par une translocation des transporteurs GLUT4. Le glucose est ainsi stocké sous forme de glycogène et utilisé comme substrat préférentiel, l'insuline favorisant quelques enzymes de la voie de la glycolyse et inhibant la lipolyse.

En situation physiologique, la glycémie reste stable au cours de la journée (autour de 5 mmol/L), alors que l'insulinémie varie d'un facteur 10 au cours de la journée [19].

C. L'insulinorésistance chez le diabétique de type 2

Comme nous l'avons vu précédemment, un diabétique de type 2 présente une insulinorésistance, c'est-à-dire que l'insuline sécrétée sera moins efficace. Il en résulte une augmentation de la lipolyse, une augmentation de la production de glucose par le foie (du fait d'une moindre régulation), une moins bonne utilisation du glucose par les muscles du fait d'un moins bon transport du glucose (figure 4). C'est ce qui explique une augmentation du glucose, des acides gras et des triglycérides circulants chez un diabétique de type 2 [20].

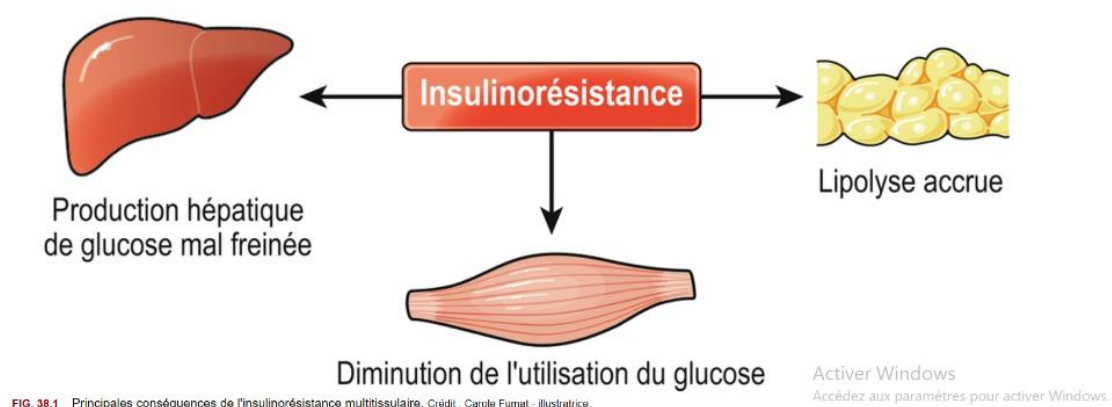


Figure 4 : Principales conséquences de l'insulinorésistance [20]

D. LE GLP-1

Après prise alimentaire, la sécrétion d'insuline est proportionnelle à la quantité d'aliments ingérés et non à la glycémie. Cela est dû à une stimulation de l'effet du glucose sur les cellules bêta par les incrétines.

Chez un individu sain, lors de l'administration d'une charge croissante de glucose, la glycémie varie peu alors que l'insulinémie augmente proportionnellement à la charge de glucose ingéré. Ceci est dû aux effets des hormones gastro-intestinales : le peptide 1 de type glucagon (i.e. glucagon-like peptide 1 ou GLP-1) et le polypeptide insulinothèque dépendant du glucose (i.e. glucose-dépendant insulinothèque peptide ou GIP) qui potentialisent la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Leur sécrétion est elle-même augmentée par les glucides, lipides et acides aminés présents dans l'intestin.

Ces deux peptides expliquent l'effet incrétine : phénomène par lequel le glucose ingéré par voie orale provoque une réponse insulinothèque beaucoup plus importante que celle obtenue par une perfusion intraveineuse de glucose, pour des taux glycémiques identiques. L'effet incrétine peut représenter jusqu'à 70% de la sécrétion d'insuline induite par le glucose chez l'homme sain.

Le GLP-1 résulte du traitement du proglucagon par la prohormone convertase 1/3 dans les cellules L intestinales. C'est un peptide à 31 résidus : GLP-1 (7-37), qui peut être amidé au niveau du résidu glycine C-terminal pour donner lieu à une seconde forme de GLP-1(7-36)NH₂. Chez l'homme, la majorité du peptide libéré par la cellule L est sous forme amidée. Certaines études suggèrent que de petites quantités de GLP-1 peuvent être produites dans la cellule alpha du pancréas suite à une exposition à des concentrations élevées de glucose.

Le GLP-1 ainsi que le GIP sont stockés sous forme de peptides intacts dans des granules de sécrétion dans les cellules entéro-endocrines intestinales (cellules L et K intestinales). Lorsque ces 2 peptides sont sécrétés et donc libérés, la DDP-4 dégrade leur partie N-terminale et forme des métabolites : GLP-1(9-37), GLP-1(9-36)NH₂ et GIP(3-42). Ces 3 métabolites présentent la majorité des formes circulantes des deux incrétines. Cette dégradation est un processus rapide qui donne une courte demi-vie aux peptides intacts de l'ordre de 1 à 2 minutes pour le GLP-1.

La libération des hormones incrétines est fortement corrélée à la prise alimentaire. Les concentrations plasmatiques sont déjà apparentes quelques minutes après l'ingestion de nutriments et restent au-dessus des valeurs de bases durant

plusieurs heures. La présence de nutriments dans la lumière intestinale, plutôt que la distension de l'estomac, semble être le facteur déterminant de la stimulation de la sécrétion des hormones incrétines. En effet, l'ingestion d'une charge d'eau n'entraîne qu'une faible augmentation sur les concentrations en incrétines. Les 3 macronutriments que sont les glucides, les lipides et les protéines semblent participer à la libération des hormones incrétines. Les glucides étant de bons stimuli pour les 2 types d'incrétines.

Une hyperglycémie semble elle aussi responsable d'une augmentation de la sécrétion d'incrétines. Bien que plus faible stimulus que l'ingestion de glucides, elle favorise une augmentation significative.

Il existe sans doute d'autres mécanismes impliqués dans la sécrétion des hormones incrétines, tous ne sont pas encore bien caractérisés. Certains lipides favorisent également la sécrétion de GLP-1 [21, 22, 23].

Le rôle principal attribué aux incrétines est d'augmenter la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose.

Le GLP-1 a un effet important sur l'homéostasie du glucose en agissant sur les cellules pancréatiques. En effet, il stimule les cellules bêta qui vont produire de l'insuline et il bloque la sécrétion du glucagon par les cellules alpha. C'est ce qu'on appelle l'effet incrétine.

Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et semble induire un effet de satiété.

Le GLP-1 semble avoir également un effet cardioprotecteur et neuroprotecteur [24]

E.GLP-1 et cas pathologiques

Obésité : l'effet incrétine est réduit chez les sujets obèses ayant une tolérance normale au glucose. Les niveaux de GLP-1 stimulés par les repas semblent être altérés chez les sujets obèses par rapport aux sujets maigres. En revanche pour le GIP, la sécrétion ne semble pas réduite. Plusieurs études montrent une relation inverse entre le poids corporel et le niveau GLP-1 [21,23].

Diabète de type 2 : il semble y avoir un consensus entre les différentes études : l'action des hormones incrétines semble être altérée chez les patients atteints de diabète de type 2. Le GLP-1 semble conserver son effet insulinothèque mais sa puissance est réduite. Cela laisse la perte de sensibilité des cellules bêta au GLP-1 ou au GIP comme explication probable d'un effet incrétine émoussé dans le DT2 [23]. Les actions du GIP sont quant à elles sévèrement altérées. Il semble peu probable que l'effet incrétine altéré soit la cause du diabète de type 2. Il semblerait plutôt que l'effet incrétine altéré se développe à la suite d'une résistance à l'insuline, d'une intolérance au poids corporel et/ou au glucose conduisant à la détérioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2.

III. Complications du diabète.

La gravité de la maladie est liée à ses nombreuses complications (figure 5).

Les altérations micro- et macro-angiopathiques secondaires au diabète touchent les organes cibles suivants : le rein, l'œil, le pied, le système nerveux périphérique, l'appareil cardiovasculaire, les dents et leur tissu de soutien.

Leur survenue est fonction du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition à l'hyperglycémie (durée d'évolution du diabète).

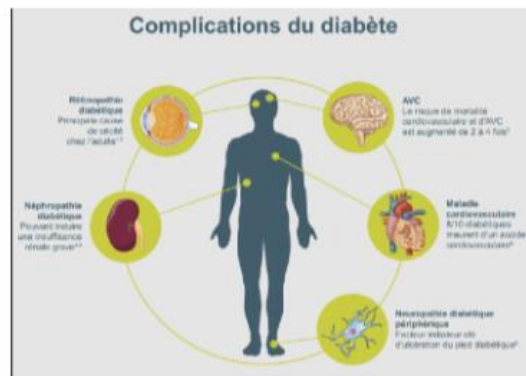


Figure 5 : Les complications du diabète [25]

A. Les complications microangiopathiques

1. La rétinopathie diabétique

Première cause de cécité avant 65 ans, la rétinopathie diabétique est une complication redoutable du diabète de type 2.

La rétinopathie diabétique est une complication microvasculaire du diabète de type 2, liée à trois éléments : l'équilibre glycémique, les facteurs de risques cardiovasculaires et l'ancienneté du diabète.

L'excès de glucose présent dans le sang fragilise la fine paroi des capillaires, phénomène à l'origine de l'éclatement des vaisseaux rétiens. Ce processus entraîne une hyperperméabilité capillaire qui conduit à l'œdème rétinien (région centrale de la rétine essentiellement) et une occlusion capillaire qui déclenche une ischémie rétinienne (rétine périphérique).

Au niveau de la macula, l'hyperperméabilité des capillaires rétiens favorise le passage de liquide plasmatique dans le tissu rétinien, à l'origine d'un œdème maculaire qui a pour conséquence un épaissement de la rétine.

L'occlusion des capillaires rétiens entraîne pour sa part une hypoxie qui déclenche une production de facteurs de croissance comme le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), ce qui conduit à une prolifération réactionnelle de néovaisseaux. Il est alors question de rétinopathie diabétique proliférante [26].

La rétinopathie diabétique est une complication évolutive sur 15 à 20 ans qui peut rester asymptomatique jusqu'à un stade avancé. En l'absence de traitement, elle est responsable d'une altération de l'acuité visuelle pouvant évoluer jusqu'à la cécité.

Selon l'OMS, il a été estimé qu'un tiers de la population des diabétiques de type 2 sera atteint de rétinopathie diabétique au bout de 20 ans d'évolution du diabète. Parmi celle-ci, un tiers aura une rétinopathie potentiellement cécitante et un tiers des diabétiques ayant des complications cécitantes deviendra définitivement aveugle.

La prise en charge de la rétinopathie diabétique repose en premier lieu sur sa prévention : un contrôle de l'hyperglycémie est essentiel pour minimiser le risque d'apparition et de progression de la rétinopathie diabétique.

Une détection plus précoce de la rétinopathie diabétique permettra une meilleure prise en charge et retardera ou limitera le risque de cécité. Du fait de la non-présence de symptômes au début de la rétinopathie diabétique, il conviendra de pouvoir la détecter via des examens de routine.

D'autres problèmes oculaires peuvent apparaître de manière plus précoce ou plus fréquente chez le diabétique. Il s'agit par exemple de la cataracte, du glaucome, de paralysies oculomotrices...

2. La néphropathie diabétique

L'insuffisance rénale est une complication grave du diabète de type 2 : il s'agit le plus souvent d'une néphropathie diabétique avec atteinte glomérulaire. Le risque d'insuffisance rénale est d'autant plus élevé que le sujet diabétique est âgé ou qu'il a une hypertension artérielle.

La néphropathie diabétique évolue progressivement d'une phase précoce caractérisée par des anomalies fonctionnelles de la fonction rénale (hyperfiltration glomérulaire, excrétion augmentée de l'albumine ou microalbuminurie) à une phase de néphropathie lésionnelle, avec protéinurie persistante puis insuffisance rénale.

Le diabète et l'hypertension artérielle sont les deux principales causes d'insuffisance rénale. L'hyperglycémie chronique endommage avec le temps les parois des petits

vaisseaux des reins qui apportent le sang aux glomérules constituant la partie du néphron servant de filtre. On parle alors de “néphropathie diabétique” qui peut toucher les patients vivant avec un diabète de type 1 ou de type 2. A terme, la fonction des reins peut se dégrader, assurant moins bien leur rôle de filtration et d'élimination de certains déchets et laissant passer dans les urines de l'albumine, une protéine normalement présente dans le sang mais non dans les urines.

Cette complication au niveau des reins s'accompagne également d'une élévation progressive de la pression artérielle.

Sans une prise en charge adaptée, la situation peut progressivement s'aggraver sans qu'on ne s'en rende compte. En plusieurs années, les glomérules peuvent se détruire. Les reins n'arrivent plus alors à assurer leur fonction : c'est l'insuffisance rénale. Au stade ultime, le recours à la dialyse peut s'avérer nécessaire avant une éventuelle greffe [27].

Le dépistage de la néphropathie diabétique repose sur :

- la réalisation, une fois par an, d'une bandelette urinaire standard pour la recherche de protéinurie ;
- le calcul du rapport albuminurie/créatininurie sur un échantillon d'urine recueilli dans la journée. Un dépistage et deux confirmations sont nécessaires pour évoquer une pathologie.

Les signes cliniques sont tardifs : œdème et hypertension artérielle (si protéinurie). Seule la ponction-biopsie rénale permet de poser le diagnostic ; elle est cependant rarement pratiquée car réservée à des situations particulières [28].

B. Les complications macroangiopathiques

La macroangiopathie diabétique est l'atteinte des gros vaisseaux sanguins : artères des membres inférieurs, du cœur et du cerveau.

L'hyperglycémie peut fragiliser la paroi de ces artères et favoriser la formation de plaque d'athérome. A long terme, les zones organiques mal irriguées ne reçoivent plus assez d'oxygène pour leur fonctionnement normal ; c'est ce qu'on appelle l'ischémie. Les tissus risquent ainsi d'être endommagés.

Si d'autres facteurs de risques tels qu'une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, une stéatose hépatique, une consommation de tabac se surajoutent à l'hyperglycémie, on augmente le risque de voir ces complications apparaître.

1. Artériopathie des membres inférieurs

Elle se manifeste principalement par une douleur à la marche obligeant le plus souvent le patient à s'arrêter. Au fil du temps, cette douleur survient pour des efforts de plus en plus légers. Si l'atteinte des artères évolue, le périmètre de marche (distance parcourue sans douleur) risque de se réduire [29].

2. Coronaropathie

La maladie coronarienne se manifeste par des douleurs dans la poitrine (angine de poitrine) à l'effort physique ou au froid.

Quand une artère se bouche, on parle de syndrome coronarien aigu ou infarctus du myocarde [29].

3. Artères cérébrales

Un accident vasculaire cérébral (AVC) est une conséquence de l'atteinte des artères du cerveau. Il est souvent dû à un morceau de plaque d'athérome qui se détache et interrompt brutalement la circulation du sang [29].

C. La neuropathie diabétique

Elle résulte de l'atteinte des nerfs. Selon le type de nerfs atteints, elle est qualifiée de périphérique ou autonome.

La neuropathie périphérique peut atteindre un ou plusieurs nerfs. Elle se traduit par des douleurs sans cause apparente ou par une perte de sensibilité (au froid, au chaud, au toucher ou à la douleur).

La neuropathie autonome peut perturber différentes fonctions végétatives de l'organisme et se manifester par des problèmes digestifs, cardiovasculaires ou urinaires [29].

La neuropathie périphérique prédomine au niveau des membres inférieurs et notamment le pied.

D. Le pied diabétique

Les complications au niveau des pieds du diabétique (figure 6) sont liées à la fois à une neuropathie périphérique et à une artérite des membres inférieurs [29].

Le point de départ de la neuropathie diabétique au niveau du pied est généralement la survenue d'un cor, d'un durillon ou d'une petite fissure, la présence d'un corps étranger, une chaussure mal ajustée...

La neuropathie supprime toute sensation d'alerte et induit une déformation du pied, puis l'apparition, à un stade plus évolué, de points de pression : pieds creux, orteils en griffe. Des zones d'hyperkératose apparaissent, liées notamment à la sécheresse cutanée, occasionnant la formation de durillons ou de callosités, puis de petites poches d'eau. Si la peau s'ouvre, le risque d'infection est important. Il peut induire un mal perforant plantaire, susceptible de se compliquer avec l'atteinte de l'os.

Des shunts artérioveineux (entraînant une perte du réflexe artérioveineux) peuvent également apparaître et former des œdèmes neurotrophiques qui fragiliseront les os du pied, favorisant ostéonécroses et fractures indolores au niveau de l'arche du pied (ostéo-arthropathie nerveuse). C'est l'effondrement de ce dernier qui est à l'origine du "pied de Charcot".

Les retards de cicatrisation sont fréquents, liés à l'ischémie due à l'artérite des membres inférieurs.

L'ensemble de ces processus physiopathologiques est à l'origine d'un classement en grades du pied diabétique [30].

Les atteintes neuropathiques du pied peuvent conduire à la formation d'un ulcère et augmenter le risque d'amputation du pied.



Figure 6 : Ulcère du pied diabétique [31]

Les ulcères du pied diabétique se développent à la suite d'une neuropathie diabétique sensorielle, motrice et autonome. La neuropathie sensorielle entraîne une perte de sensation protectrice ; la neuropathie motrice provoque une déformation du pied et des anomalies biomécaniques, tandis que la neuropathie autonome entraîne des modifications viscoélastiques de la peau, telles qu'une sécheresse cutanée. La formation de cals résulte fréquemment de ces changements. Un traumatisme mineur et une inflammation dus à un impact répétitif du pied pendant la mise en charge peuvent provoquer une hémorragie sous le cal qui se présente comme un ulcère de pleine épaisseur (les dommages s'étendent sous l'épiderme et le derme jusqu'à l'ablation du cal par le tissu sous-cutané). D'autres mécanismes par lesquels les ulcères du pied diabétique se développent comprennent une basse pression constante, par exemple des chaussures serrées provoquant une nécrose des tissus, ou une pression extrêmement élevée, comme un objet pointu causant des dommages mécaniques directs.

Les personnes atteintes d'un ulcère du pied diabétique ont un taux de mortalité à 5 ans de 30 %, avec un taux de mortalité supérieur à 70 % pour les personnes amputées au-dessus du pied [32].

PARTIE 2 : Les traitements du diabète de type 2

I. Objectifs du traitement chez le diabétique de type 2

Traiter un diabétique non insulino-dépendant revient à diminuer ses valeurs glycémiques, mais également à corriger les autres facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, les valeurs lipidiques, arrêter le tabac, améliorer le poids en agissant sur l'alimentation et sur l'activité physique.

L'objectif à long terme est la prévention des micro- et macro-angiopathies et ainsi augmenter l'espérance de vie du patient ainsi que la qualité de vie du patient.

La prise en charge du patient vivant avec un DT2 est globale et plurielle dans ses composantes que cela soit les modifications thérapeutiques du mode de vie ou les traitements médicamenteux. Elle est individualisée sur la situation du patient, ses besoins et ses préférences.

L'objectif thérapeutique est individualisé en fonction du profil des patients (âge, maladies associées, facteurs de risque cardiovasculaires) et peut donc être amené à évoluer au cours du temps pour un même patient [33].

Diabète de type 2 : les piliers de la prise en charge



Figure 7 : Les différents axes de prise en charge du diabète de type 2 [33]

II. Surveillance clinique et biologique

Pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements, on utilisera des paramètres biologiques. Afin de limiter les complications vues précédemment, le patient vivant avec un diabète de type 2 devra bénéficier d'un suivi régulier avec certains professionnels de santé.

A. Hémoglobine glyquée

La glycémie varie tout au long de la journée en fonction de l'apport alimentaire, de l'activité physique réalisée et de la prise de médicaments. L'hémoglobine glyquée, en revanche, n'est pas influencée par ces facteurs. Son taux est le reflet cumulatif et rétrospectif de la qualité de l'équilibre glycémique sur les 12 dernières semaines, ce qui correspond à la durée de vie moyenne d'un globule rouge [34].

L'hémoglobine glyquée est définie par la fixation lente et irréversible d'un glucose à la valine N-terminale de l'une ou des deux chaînes bêta de l'hémoglobine A (HbA).

C'est le marqueur principal de suivi du diabète. Il est exprimé en pourcentage et en mmol/mol. Sa valeur normale chez un sujet non diabétique est de 4 à 6 % ou 20 à 42 mmol/mol [35].

On peut obtenir la valeur de l'hémoglobine glyquée d'un patient par une simple prise de sang au pli du coude à partir du sang total.

Chez un sujet diabétique de type 2, une valeur inférieure à 6,5% de l'HbA1c reflète un très bon équilibre glycémique et permet de réduire significativement les risques de microangiopathies. La valeur cible d'hémoglobine glyquée à atteindre sera déterminée par le diabétologue et/ou le médecin traitant pour chaque patient. En effet, selon l'âge du patient et ses risques cardiovasculaires associés, on sera plus ou moins exigeant.

Pour une grande majorité des patients diabétiques de type 2, on souhaitera être inférieur à 7% [17].

[annexe 1]

B. Glycémie

Un autre paramètre permettant une adaptation du traitement ainsi qu'un suivi de la maladie est la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. L'objectif glycémique sera également adapté à chaque patient.

La glycémie peut être obtenue par une prise de sang au pli du coude.

La glycémie peut également être obtenue à l'aide d'un appareil glycémique qui pourra mesurer la glycémie capillaire à un instant T. C'est ce que l'on appelle l'autosurveillance glycémique. Un patient diabétique peut vérifier ses glycémies à la maison grâce à un appareil d'automesure. L'évolution de ses glycémies au cours des semaines permettra au médecin d'adapter le traitement si nécessaire. On s'intéresse souvent aux glycémies à jeun mais l'état postprandial est aussi un élément important puisqu'on passe la moitié de sa vie en état postprandial [36].

L'autosurveillance glycémique peut permettre d'établir un profil des hyperglycémies au cours d'une journée chez un patient diabétique.

L'autosurveillance glycémique n'est pas systématique. Le médecin pourra la mettre en place s'il le juge nécessaire, notamment en cas de traitements hypoglycémisants ou dans le but d'une prise de conscience du patient sur sa maladie.

C. Consultation ophtalmologiste

Un diabétique doit bénéficier d'un contrôle régulier chez un ophtalmologue de manière à pouvoir détecter l'une des complications diabétiques qui est la rétinopathie.

Le principal examen est le fond d'œil qui se réalise en cabinet d'ophtalmologie, il est obtenu par dilatation de la pupille.

L'ophtalmologue pourra également mesurer l'acuité visuelle, la tension dans l'œil, pratiquer une angiographie rétinienne (informant sur la perméabilité des vaisseaux réiniens).

Plus récent et moins contraignant, le rétinographe non mydriatique permet d'obtenir une photographie numérique du fond d'œil sans dilater la pupille. Cet examen précis, d'une durée relativement courte, peut être réalisé par des personnels non médicaux (orthoptiste ou infirmier). Le recours plus général à cet appareil permettrait de repérer les nombreuses personnes qui ne sont pas dépistées. La rétinographie peut ensuite être analysée par un ophtalmologue à distance [37,38].

Les recommandations sont les suivantes :

Un examen tous les 2 ans (après un premier fond d'œil de référence) chez le sujet diabétique non insulino-traité, dont les objectifs de contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont atteints ; (HbA1c < 7%, Pression artérielle < 140/85 mmHg)

Un examen annuel (après un premier fond d'œil de référence) en cas de diabète non suffisamment contrôlé et/ou de pression artérielle mal contrôlée, ou chez les patients diabétiques traités par insuline [17].

D. Soins de pédicurie

Afin de prévenir les atteintes du pied, une inspection régulière de ses pieds est indispensable notamment chez un diabétique ayant une perte de sensibilité.

La première prévention réside dans le fait de garder un œil sur ses pieds. Le patient diabétique est le premier à pouvoir (et devoir) donner l'alerte en cas de soucis.

Une bonne hygiène du pied, des orteils et des ongles permet de prévenir les complications telles que les infections. Le choix de ses chaussures est très important pour un diabétique qui commence à avoir des atteintes au niveau du pied. Il faut veiller à limiter les frottements dus aux chaussures qui pourraient être responsables d'ampoules, de durillons ou de cors aux pieds.

Il conviendra au médecin traitant d'examiner au moins 1 fois par an les pieds du patient diabétique afin de tester les niveaux de perception de la sensibilité tactile (par un test au monofilament), de contrôler la circulation sanguine des jambes et des pieds, rechercher des éventuelles anomalies ou blessures au pied et vérifier la qualité des chaussures de son patient [39,40].

Cet examen des pieds permet au médecin de classer l'atteinte des pieds de son patient diabétique en grade 0, 1, 2 ou 3 (figure 8).

Gradation du risque d'ulcération des pieds chez le patient diabétique

Grade 0	Absence de neuropathie sensitive
Grade 1	Neuropathie sensitive* isolée
Grade 2	Neuropathie sensitive associée : - à une artériopathie des membres inférieurs ** et/ou - à une déformation du pied ***
Grade 3	Antécédent : - d'ulcération du pied évoluant depuis plus de 4 semaines et/ou - d'amputation des membres inférieurs

* Définie par l'anomalie du test au monofilament de Semmes-Weinstein (10 g)

** Définie par l'absence d'au moins un des deux poulx du pied ou par un IPS < 0,9

*** Hallux valgus, orteil en marteau ou en griffe, proéminence de la tête des métatarsiens, déformations post-chirurgicales ou liées à une neuro-arthropathie (pied de Charcot)

Figure 8 : Gradation du pied diabétique [41]

Une visite régulière chez un pédicure podologue peut être une bonne solution également afin de détecter toute anomalie. Les séances de pédicurie sont prises

en charge par l'Assurance Maladie sur prescription médicale, et uniquement pour les patients dont la gradation des pieds a été évaluée au grade 2 ou 3 :

Pour les patients à risque de grade 2, le forfait annuel de prévention des lésions des pieds (POD) comprend 5 séances de soins de prévention au maximum.

Pour les patients à risque de grade 3, le forfait annuel de prévention des lésions des pieds (POD) comprend 8 séances de soins de prévention au maximum pour un patient présentant une plaie du pied diabétique en cours de cicatrisation, et 6 séances de soins de prévention pour un patient ne présentant pas de plaie du pied du patient diabétique [39].

D'une manière générale, Il s'agit de ne pas attendre d'être confronté au problème pour s'occuper de ses pieds, mais d'en prendre soin, un peu chaque jour, avant que les plaies n'apparaissent [42].

E.Suivi cardiologique et vasculaire.

Le patient diabétique devra consulter son médecin traitant régulièrement afin de contrôler sa tension artérielle, ses valeurs lipidiques. Le médecin traitant pourra le diriger vers un cardiologue pour avoir un suivi annuel, s'il présente plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires associés au diabète. Un patient diabétique ayant 2 à 4 fois plus de risques de développer des maladies du cœur ou des vaisseaux, il est important d'avoir une surveillance cardiologique régulière.

On recherchera des complications cardiovasculaires par les examens annuels suivants :

- un interrogatoire concernant les signes fonctionnels évocateurs de complications cardiovasculaires : angor, dyspnée, claudication intermittente, accident cérébral ischémique transitoire ;
- la palpation des pouls pédieux et tibiaux postérieurs pour rechercher une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ;
- l'auscultation vasculaire à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux ;
- la prise de la tension artérielle à la recherche d'une hypotension orthostatique (neuropathie autonome) ou d'une hypertension artérielle (comorbidité aggravante) ;
- un ECG de repos à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse (trouble de la repolarisation faisant suspecter une ischémie sous-endocardique ou sous-épicaudique, onde Q de nécrose).[17]

Chez des patients capables d'effectuer un effort, une épreuve d'effort peut être réalisée afin d'évaluer le risque cardiovasculaire du patient diabétique, notamment chez les diabétiques asymptomatiques. Ce test d'effort pourra être complété par une scintigraphie myocardique ou une échographie de stress [43].

F. Suivi néphrologique

Nous avons vu précédemment que l'une des complications importantes du diabète est la néphropathie. Il convient donc de surveiller le fonctionnement du rein régulièrement. Ceci passe dans un premier temps par une analyse d'urine au moins une fois par an au moyen d'une microalbuminurie (recherche d'albumine dans les urines). La présence d'albumine dans les urines est le premier signe que le rein ne filtre plus correctement les déchets.

Un dosage sanguin de la créatinine permet également une évaluation de la fonction rénale. Le calcul de la clairance de la créatinine peut identifier une éventuelle insuffisance rénale. Ceci est nécessaire à l'adaptation des doses de certains traitements. Les valeurs normales de la créatininémie sont de 7 à 13 mg/L chez l'homme et de 6 à 11 mg/L chez la femme.

Ce dosage doit être associé à celui de la créatinine urinaire en déterminant le taux du rapport albumine/créatininurie (RAC). Lorsque ce taux dépasse le seuil normal de 30 mg/g, le médecin traitant renforcera les contrôles et mettra en route les traitements qui préviendront ou retarderont l'évolution. Une élévation du RAC peut également signifier une augmentation du risque cardiovasculaire [29].

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) obtenu grâce à la créatininémie permet d'évaluer l'évolution de la fonction rénale [44].

Un suivi régulier par un néphrologue sera envisagé lorsque ces paramètres ne seront plus satisfaisants.

III. Règles hygiéno-diététiques

Le premier traitement du diabète de type 2 n'est pas médicamenteux. Il s'agit de modifier ses habitudes de vie afin d'améliorer la prise en charge du glucose dans l'organisme par l'insuline. (annexe 2)

Comme vu précédemment, plusieurs facteurs environnementaux favorisent l'apparition du diabète. Lorsque le diabète de type 2 commence à s'installer, il convient de limiter les surrisques d'aggraver la maladie.

A. Lutter contre l'obésité et le surpoids

Une perte de poids permet d'améliorer les glycémies notamment en limitant l'insulinorésistance.

Dans certains cas d'obésité sévère, une chirurgie bariatrique pourra être envisagée. Elle peut permettre une réelle amélioration de la maladie diabétique.

Le développement de la chirurgie bariatrique, dans la prise en charge des patients en situation d'obésité de grade II ou III (sévère ou massive), a obtenu des effets favorables sur la régulation du métabolisme glucidique avec l'obtention de rémissions de diabète de type 2 chez certains patients. Ceci a conduit à l'émergence du concept de traitement chirurgical du diabète de type 2. Le terme « chirurgie métabolique » désignant ce concept, est utilisé pour le différencier de la « chirurgie bariatrique » dont l'objectif principal est la perte de poids [45].

B. Modifier ses habitudes alimentaires

Une adaptation du régime alimentaire est indispensable pour mener à bien le traitement du diabète. En effet, nous avons montré qu'une alimentation avec un apport calorique trop important et notamment avec trop de graisses favorise le diabète. En limitant ses apports caloriques et notamment en limitant la quantité de graisses contenue dans son alimentation, le patient diabétique pourra voir sa maladie évoluer plus favorablement.

Globalement, les recommandations en apports caloriques pour un patient diabétique seront les mêmes que pour un patient lambda.

Il conviendra d'adopter une stratégie individualisée pour chaque patient. L'idée est de partir de ce que le patient mange initialement lors de ses journées et de convenir avec le patient d'une stratégie pour limiter certaines mauvaises habitudes alimentaires. Les mauvaises habitudes alimentaires peuvent être le grignotage, la

consommation d'aliments trop riches en graisses saturées ou d'aliments contenant trop de sucres rapides tels que les pâtisseries, les bonbons, les biscuits industriels. L'idée n'est pas de tout interdire au patient diabétique mais bien de rééquilibrer son alimentation lorsque cela est possible. La notion de plaisir doit toujours être présente dans la nutrition [44] L'idée n'est pas de faire un régime trop restrictif en quantité mais bien de suivre des recommandations en matière de qualité nutritionnelle. On parle du « manger mieux ».

Tableau 1. Récapitulatif des références nutritionnelles en macronutriments énergétiques pour les hommes et les femmes adultes [3].				
Macronutriments énergétiques	Intervalle de référence		Apport satisfaisant	Niveau d'apport maximal
	Borne inférieure	Borne supérieure		
Protéines (% AET)	10	20		
Lipides (% AET)	35	40		
Acides gras saturés totaux (% AET)				12
Acides laurique + myristique + palmitique (% AET)				8
Acide linoléique (% AET)			4	
Acide α -linoléique (% AET)			1	
EPA + DHA (mg)			500	
Glucides (% AET)	40	55		
Sucres totaux hors lactose (g)				100
Fibres (g)			30	

AET : apport énergétique total ; DHA : acide docosahexaénoïque ; EPA : acide écosapentaénoïque.

Figure 9 : Recommandations nutritionnelles en macronutriments énergétiques [46].

Le programme national nutrition santé (PNNS) permet d'établir des recommandations en terme de nutrition afin d'améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population. Actuellement, nous sommes au 4^{ème} programme (PNNS4) et d'ici 2030, le PNNS5 devrait proposer de nouvelles recommandations. Les recommandations actuelles sur les apports en macronutriments énergétiques (figure 9) sont réparties en 10 à 20% de protéines, 35 à 40% de lipides (avec un apport maximal de 12% en acides gras saturés totaux), et 40 à 55% de glucides (avec un apport maximal de 100 g de sucres totaux par jour et un apport recommandé de 30 g de fibres par jour) [46]

Les recommandations principales en matière d'alimentation sont :

Consommer quotidiennement 5 fruits et légumes (5 portions de 100g) ; 3 produits laitiers ; 1 à 2 portions de viande, œufs ou produits de la pêche ;

Sans oublier d'associer aux légumes des féculents de préférence complets à chaque repas (céréales complètes, pâtes complètes, riz complet, pain complet, farine complète...) ou des légumes secs ou légumineuses tels que les lentilles, haricots, pois chiches...

La richesse en fibres des légumes, légumineuses et céréales complètes en font d'excellents alliés pour contrôler la glycémie en limitant l'absorption des sucres par l'organisme et en ayant un effet rassasiant pendant le repas ;

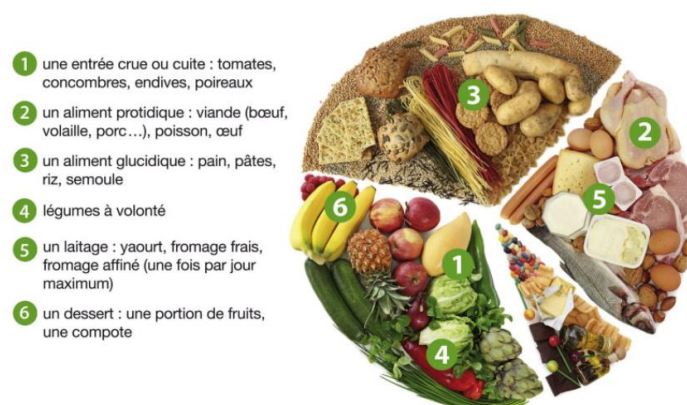


Figure 10 : Composer un repas équilibré [47]

Boire de l'eau à raison d'1,5 litre par jour ;

Limitier les matières grasses (beurre, crème, charcuterie, fritures, sauces, fromages gras, viandes grasses...), Privilégier les viandes blanches de type volaille plus maigres aux viandes rouges plus grasses ;

Mieux choisir ses matières grasses, tout en limitant la quantité, en privilégiant les huiles végétales de type colza, olive ou noix aux graisses animales car elles sont riches en oméga-3 ;

Limitier les produits sucrés et les glucides simples tels que les jus de fruits, sucreries, compotes à jeun et entre les repas (les consommer à la fin d'un repas équilibré sera moins néfaste pour la glycémie qu'une prise seul)

Limitier le sel ;

Diminuer la consommation d'alcool afin de réduire les calories ;

Éviter le grignotage [47,48,49].

La consultation d'une diététicienne ou d'un médecin nutritionniste peut s'avérer très utile voire nécessaire dans certains cas. Ce sont les professionnels qui pourront adapter au mieux le régime alimentaire du patient sans passer par un régime trop restrictif qui s'avèrerait dangereux et inutile à long terme.

La modification du régime alimentaire du patient permet d'utiliser au mieux les glucides et peut favoriser une perte de poids. C'est donc un aspect du traitement qui est doublement efficace.

C.Lutter contre la sédentarité et l'inactivité physique

Comme dans la population générale, l'inactivité physique est à limiter au maximum pour la santé. Chez un diabétique, cette recommandation s'applique d'autant plus. Le fait de « bouger plus » va favoriser la perte de poids, limiter les surrisques de maladies cardiovasculaires et améliorer l'utilisation du glucose par les cellules de l'organisme, notamment les muscles.

Ici encore, il conviendra d'adapter l'activité physique à chaque patient. On ne pourra pas demander la même dépense énergétique à tous les patients. Le médecin tiendra compte de l'âge du patient, de sa motivation, de sa capacité physique. D'une manière générale, il semble correct de vouloir baisser le temps d'inactivité physique de chaque patient diabétique.

Lorsque cela est possible, il sera recommandé de faire au moins 30 minutes de marche rapide par jour.

Il conviendra de prescrire une activité physique à une certaine intensité et pendant une certaine durée comme avec n'importe quel traitement. On peut estimer un niveau d'effort à 40 à 75% des capacités maximales du patient pendant 30 minutes par jour 5 à 7 jours par semaine en pratiquant une activité physique d'endurance visant à améliorer la condition physique associée à une activité physique de résistance améliorant la force musculaire [43].

Le patient devra toujours avoir à l'esprit qu'une modification, même modérée de son activité physique peut être responsable d'une diminution importante du risque cardiovasculaire. Le message à faire passer au patient diabétique doit toujours être positif et dans l'encouragement.

D.Arrêter le tabac

Lors le patient diabétique est un fumeur, un arrêt du tabagisme sera recommandé.

L'idéal serait un arrêt total du tabac. Chez certains patients, une réduction sera déjà un premier effort. Un suivi par un tabacologue pourra être envisagé en cas de grosse dépendance à la nicotine.

Plusieurs solutions existent pour aider un patient tabagique à limiter ou arrêter sa consommation :

- les solutions médicamenteuses avec les substituts nicotiniques, la varénicline, le bupropion,
- les thérapies cognitivo-comportementales,
- les thérapies alternatives telles que l'hypnose, l'acupuncture. Ce sont des solutions qui n'ont pas prouvé leur efficacité scientifiquement mais qui ont le mérite d'apporter une aide supplémentaire au patient en désir de se sevrer au tabac [50,51].

L'arrêt du tabac montre une courbe de risque en diminution progressive en fonction du nombre d'années sans tabac. Plus l'arrêt est précoce, plus la diminution du risque est importante [14].

Un sevrage tabagique constitue un bénéfice important pour un patient diabétique car il améliore l'insulino-sensibilité chez un diabétique de type 2 et diminue le risque de complications macro- et micro-angiopathiques. On peut se poser la question du risque de prise pondérale et d'augmentation d'appétit lié au sevrage tabagique. Bien que cela reste possible, la prise de poids, qui concerne souvent la première année de suivi du sevrage tabagique reste moins néfaste que la poursuite du tabagisme [52].

IV. Traitements médicamenteux

A. Médicaments antidiabétiques oraux recommandés

Nous allons faire une synthèse des différents traitements antidiabétiques oraux disponibles et recommandés à l'heure actuelle en France pour traiter le DT2 [53,63].

Tableau 1 : Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux disponibles en France

Classe pharmacologique	Molécules	Mécanismes d'action
Biguanides	Metformine	Inhibe la production hépatique de glucose Favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose Modifie le « turnover » intestinal du glucose (augmente la captation de la circulation et diminue l'absorption des aliments) Augmente la capacité de transport de tous les GLUT
Sulfamides hypoglycémiantes et glinides	Gliclazide, Glimépiride, Glibenclamide, Glipizide, Répaglinide	Stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Améliore la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline Diminue la captation d'insuline par le foie Augmente le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des adipocytes et myocytes ce qui augmente la captation du glucose, Inhibe la production hépatique de glucose.
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)	Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine	Inhibe l'activité de la DPP4, ce qui provoque une augmentation des taux endogènes à jeun et post prandiaux des hormones incrétines GLP1 et GIP
Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	Dapaglifozine Empaglifozine Canaglifozine	Réduit la réabsorption rénale du glucose ce qui favorise son excrétion urinaire. Ceci conduit à une amélioration des glycémies à jeun et post prandiales.
Inhibiteur de l'alpha glucosidase	Acarbose	Inhibe l'alpha-glucosidase ce qui retarde la digestion des glucides. Retarde l'augmentation postprandiale de la glycémie en prenant l'acarbose avec les premières bouchées du repas.

Tableau 2 : Effets indésirables et contre-indications des antidiabétiques oraux disponibles en France

Classe pharmacologique	Effets indésirables principaux	Contre-indications
Biguanides	Troubles digestifs de type nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit. Malabsorption de la vitamine B12 possible si traitement prolongé. Acidose lactique rare mais mortelle dans près de la moitié des cas.	Hypersensibilité Acidose métabolique aiguë Précoma diabétique Insuffisance rénale sévère, Affections aiguës altérant la fonction rénale Maladie entraînant une hypoxie tissulaire sévère, Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
Sulfamides hypoglycémiants et glinides	Hypoglycémie Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, constipation. Erythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vascularite allergique, hyponatrémie, Augmentation des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique voire hépatite	Hypersensibilité à la substance ou aux excipients Précoma ou Coma diabétique, acidocétose diabétique, Insuffisance rénale ou hépatique sévère
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)	Pancréatites, réactions d'hypersensibilité, Céphalées, Bouche sèche, Hypoglycémie (en cas d'association avec sulfamides hypoglycémiants ou insuline)	Acidocétose diabétique, Antécédents de pancréatite, Insuffisance cardiaque (stade III et IV), Clairance créatinine < 30mL/min
Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	Infections génitales, Déplétion volémique, soif Dysurie, polyurie, Hypoglycémie (en cas d'association avec les sulfamides hypoglycémiants ou insuline)	Acidocétose diabétique, Hypersensibilité, Intolérance au galactose, Insuffisance rénale sévère DFG < 25mL/min
Inhibiteur de l'alpha glucosidase	Flatulences, distension abdominale, diarrhée, douleurs gastro-intestinales et abdominales, troubles hépatiques.	Hypersensibilité., maladie intestinale chronique, obstruction ou hernie intestinale, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère.

B. Les insulines

Un patient diabétique de type 2 peut avoir recours à de l'insuline en association avec ses autres médicaments antidiabétiques en trithérapie [30].

Le passage à l'insuline peut s'effectuer en 1 injection quotidienne d'insuline basale ou ensuite nécessiter un schéma basal/bolus avec l'adjonction d'injections d'insuline rapide en supplément de l'insuline lente.

On apporte l'insuline qui est inefficacement produite par le patient diabétique de type 2. Par le biais d'injections d'insuline, l'organisme pourra utiliser de manière plus appropriée l'insuline pour maintenir une homéostasie glycémique plus satisfaisante.

L'utilisation d'insuline représente un gros changement dans le traitement d'un patient diabétique de type 2, c'est un médicament à fort risque d'hypoglycémies qui nécessite une adaptation permanente. Le patient devra recevoir une éducation thérapeutique plus poussée qu'avec ses autres médicaments antidiabétiques. Le patient devra obligatoirement avoir en sa possession un dispositif de mesure du glucose.

C. Les analogues du GLP-1

1. Analogues du GLP-1 ayant une AMM en France en 2025 dans le traitement du diabète de type 2

Liraglutide 6mg/mL commercialisé sous le nom VICTOZA® (laboratoires Novo Nordisk), AMM du 30 juin 2009

Liraglutide 3,6mg/mL associé à l'insuline commercialisé sous le nom XULTOPHY® (laboratoires Novo Nordisk), AMM du 18 septembre 2014

Dulaglutide : dosages : 0,75 mg ; 1,5 mg ; 3 mg ; 4,5 mg commercialisé sous le nom TRULICITY® (laboratoires Lilly) AMM du 21 novembre 2014 pour le 0,75 mg et 1,5 mg ; 18 novembre 2020 pour le 3 mg et 4,5 mg

Sémaglutide dosages : 0,25 mg ; 0,5 mg ; 1mg commercialisé sous le nom OZEMPIC® (laboratoires Novo Nordisk), AMM du 8 février 2018

2. Structure des analogues du GLP-1 et pharmacocinétique

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le GLP-1 constitue une bonne piste thérapeutique du fait de son rôle important dans le contrôle glycémique et la régulation du poids corporel. La limitation dans l'utilisation du GLP-1 humain concerne sa demi-vie extrêmement courte, environ 2 minutes. Pour trouver des thérapeutiques efficaces dans le diabète de type 2, il a fallu trouver des stratagèmes pour prolonger sa demi-vie [64].

Le premier agoniste du récepteur GLP-1 à être approuvé dans le traitement du diabète de type 2 a été l'exenatide. C'est un peptide (exendine-4) de la salive d'un lézard vénimeux (*Heloderma suspectum*, le monstre de Gila) qui s'est avéré être un homologue au GLP-1 des mammifères, capable de se lier aux récepteurs du GLP-1 et de les activer. Sa demi-vie restait assez courte, ce médicament nécessitait 2 injections par jour et ne couvrait pas la totalité de la journée [65].

a. Le liraglutide

Le liraglutide présente 97% d'homologie avec le GLP-1 natif. C'est un peptide comparable au GLP-1 des mammifères qui a été couplé à une chaîne latérale d'acides gras libres favorisant la liaison à l'albumine dans le plasma et le liquide interstitiel. Seule la fraction libre (environ 1 à 2%) peut interagir avec les récepteurs au GLP-1. La proportion liée à l'albumine constitue une forme réservoir permettant une action prolongée [65].

Le liraglutide est lentement absorbé avec une concentration maximale atteinte en environ 12h (7 à 14h) après une injection sous cutanée. L'état d'équilibre est atteint après environ 3 jours. Sa biodisponibilité est d'environ 55%. La demi-vie d'élimination du liraglutide est approximativement de 13h (11 à 15h) [66,67]

b. Le sémaglutide

Le sémaglutide a 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Sa structure est comparable au liraglutide c'est-à-dire du GLP-1-1 auquel on a ajouté une chaîne d'acides gras libres avec un couplage plus étroit à l'albumine ce qui conditionne une demi-vie beaucoup plus longue que celle du liraglutide [65].

Le sémaglutide atteint sa concentration maximale en 1 à 3 jours après l'injection. L'état d'équilibre est atteint après 4 à 5 semaines d'administration hebdomadaire. La biodisponibilité du sémaglutide est d'environ 89%. Sa demi-vie d'élimination est

d'environ 1 semaine. (165 à 183h) L'élimination est urinaire pour les 2/3 des métabolites et fécale pour environ 1/3 [68,69].

c. Le dulaglutide

Le dulaglutide comprend 2 chaînes identiques liées par des ponts disulfure, chacune contenant une séquence analogue au GLP-1 humain modifié liée de manière covalente par un petit peptide de liaison à un fragment (Fc) de chaîne lourde d'immunoglobuline G4 humaine modifiée (IgG4). La partie du dulaglutide analogue du GLP-1 présente une homologie d'environ 90% avec le GLP-1 natif humain (7-37). Ce couplage à un fragment Fc d'immunoglobuline permet l'augmentation de sa demi-vie [65].

Le dulaglutide atteint une concentration plasmatique maximale en 48 heures après une injection par voie sous-cutanée. Les concentrations plasmatiques atteignent ensuite un état d'équilibre après 2 à 4 semaines d'administration hebdomadaire. La biodisponibilité du dulaglutide est de 47% pour le dosage 1,5mg et 65% pour le dosage 0,75 mg. La demi-vie d'élimination du dulaglutide est d'environ 5 jours [70,71].

3. Posologie et voie d'administration

L'analogue du GLP-1 doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire.

Que ce soit pour le dulaglutide, le sémaglutide ou le liraglutide, la dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

Les premiers analogues du GLP-1 commercialisés s'utilisaient en administration sous-cutanée quotidienne voire biquotidienne, du fait de leur demi-vie d'élimination courte. C'est le cas du liraglutide [59].

Les analogues du GLP-1 plus récents, ayant une demi-vie d'élimination plus longue s'administrent de manière hebdomadaire. Ceci concerne le dulaglutide et le sémaglutide [57,58].

a. Le Liraglutide

On commence le traitement par 1 injection par jour de 0,6 mg pendant 1 semaine puis on augmente à 1,2 mg par jour pendant au moins 1 semaine. Si l'équilibre glycémique n'est toujours pas satisfaisant on peut augmenter à 1 injection quotidienne de 1,8 mg. Du fait de son administration quotidienne, il conviendra d'effectuer l'injection de liraglutide toujours au même moment de la journée pour respecter un intervalle entre 2 doses équivalent de jour en jour [66].

b. Le Dulaglutide

On utilise 1 injection de 0,75 mg par semaine en monothérapie. En cas d'utilisation en association à des antidiabétiques oraux on choisit 1 injection de 1,5 mg par semaine. Au bout de 4 semaines, on peut augmenter à 1 injection de 3 mg par semaine puis 4,5 mg par semaine au bout de 4 semaines d'utilisation à 3 mg. On adapte le dosage à la tolérance et à l'efficacité sur l'équilibre glycémique [70].

c. Le sémaglutide

On commence par 1 injection de 0,25 mg par semaine pendant 4 semaines puis on augmente à 0,5 mg par semaine. Si un ajustement glycémique est nécessaire on pourra augmenter le dosage du sémaglutide à 1 mg par semaine après au moins 4 semaines à 0,5mg et éventuellement on peut augmenter à 2 mg par semaine si le contrôle glycémique n'est toujours pas satisfaisant (toujours après un minimum de 4 semaines à 1 mg) [68].

d. Association avec les autres médicaments antidiabétiques

Lorsque l'on ajoute un analogue du GLP-1 au traitement antidiabétique initial, aucun ajustement de posologie ne sera envisagé lorsqu'il s'agit de la metformine ou d'un inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (i.e. glifozines)

En cas d'ajout d'un analogue du GLP-1 à un traitement insulinique ou à un sulfamide hypoglycémiant, il faudra envisager de diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline pour éviter les risques d'hypoglycémie. Dans ce cas, une autosurveillance glycémique sera utile afin d'adapter les doses de sulfamides et d'insuline. En dehors de ce cas, une autosurveillance glycémique d'un patient traité par un analogue du GLP-1 n'est pas indispensable [66,68,70,72].

e. Analogues du GLP-1 par voie orale

La voie injectable peut constituer un frein chez certains patients. C'est pourquoi les recherches sur le GLP-1 s'intéressent à des alternatives thérapeutiques par voie orale. La demi-vie du GLP-1 humain étant très faible, il convient de trouver des solutions pour empêcher sa dégradation lors d'une utilisation par voie orale.

En 2020, une forme orale de sémaglutide a obtenu une AMM européenne sous le nom de Rybelsus®. Cette forme orale de GLP-1 n'est pas commercialisée en France. La HAS ayant rendu un avis défavorable au remboursement de cette spécialité pour un Service Médical Rendu jugé insuffisant. Sa formulation avec un excipient original (couplage au sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyle) amino) caprylate (SNAC)) pour éviter la dégradation du peptide par la pepsine améliore son absorption gastrique. En revanche sa biodisponibilité restant très faible, il faut 14mg de sémaglutide par jour par voie orale, alors que 0,5 mg par semaine suffisent en injectable. (soit 392 mg pour 28 jours de voie orale en comparaison à 2 mg par mois en injectable) [73].

Actuellement, il y a un nouvel analogue du GLP-1 par voie orale qui vient de montrer une bonne efficacité et une bonne tolérance en étude de phase III : l'orforglipron. A la différence du sémaglutide par voie orale, il pourra être administré pendant ou en dehors d'une prise alimentaire. Les laboratoires Lilly prévoient une demande de commercialisation de sa molécule d'ici la fin 2025 pour la gestion du poids et une demande pour le traitement du diabète de type 2 en 2026 [74].

N'ayant pour le moment aucune thérapeutique orale d'analogues du GLP-1 en France pour le traitement du diabète de type 2, la suite de ce travail ne se concentrera que sur les 3 analogues du GLP-1 actuellement disponibles dans le traitement du diabète de type 2.

4. Mécanismes d'action

Dans le pancréas, ces analogues interagissent spécifiquement avec les récepteurs au GLP-1 entraînant la formation d'AMPC (Adénosine Monophosphate cyclique), ils stimulent la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante et diminuent la sécrétion excessive de glucagon également de manière glucose-dépendante. Ainsi, en cas d'hyperglycémie, la sécrétion d'insuline est stimulée et la sécrétion de glucagon inhibée. En cas d'hypoglycémie, les analogues du GLP-1 diminuent la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion de glucagon.

Dans le cerveau, les analogues au GLP-1, en se liant aux récepteurs du GLP-1, induisent la satiété et diminuent les principaux signes de faim, entraînant ainsi une perte de poids. Les analogues au GLP-1, comme le sémaglutide, réduisent l'attirance pour les aliments à forte teneur en graisses. En diminuant les apports énergétiques, la masse grasse et le poids corporel se voient diminués grâce aux analogues du GLP-1.

Les analogues du GLP-1 tels que le dulaglutide ralentissent également la vidange gastrique [65,66,68,70].

Des récepteurs au GLP-1 se situent également dans le cœur, le système vasculaire, le système immunitaire et les reins. Les analogues du GLP-1 permettent de prévenir la progression de la plaque d'athérome aortique et de réduire l'inflammation de la plaque. Ces analogues au GLP-1 agissent sur les lipides plasmatiques, baissent la pression artérielle systolique et réduisent l'inflammation.

Globalement, les analogues du GLP-1 ont des bénéfices sur la fonction cardiovasculaire, sur la mortalité et sur la fonction rénale chez les patients diabétiques de type 2 au moins sur un moyen terme. En effet, les essais ont généralement été conduits sur quelques années. C'est le cas pour le liraglutide un suivi a été effectué sur 3,5 à 5 ans sur un groupe traité avec le liraglutide et un groupe placebo chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé dans l'essai LEADER [75]. L'essai REWIND a mis en évidence le potentiel du dulaglutide à retarder ou ralentir le développement de la maladie rénale diabétique [76]. Les essais SUSTAIN-6 et PIONEER-6 ont montrés que le sémaglutide réduisait le risque d'accident vasculaire cérébral quel que soit les antécédents d'AVC du patient [77].

5. Indications

Le sémaglutide est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : soit en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, soit en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Le liraglutide et le dulaglutide sont indiqués chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, soit en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, soit en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète [66,68,70].

6. Effets indésirables

a. Troubles gastro-intestinaux

Les effets indésirables les plus fréquents de cette classe pharmacologique de médicaments sont d'ordre gastro-intestinaux : les plus fréquents sont les nausées, diarrhées, vomissements et douleurs abdominales. Ces effets secondaires sont très courants en début de traitement et généralement s'atténuent avec le temps. Ces effets secondaires sont généralement d'intensité légère à modérée et de courte durée. Ces effets induisent chez un certain nombre de patients l'arrêt du traitement. Il conviendra de redoubler d'attention si ces effets secondaires entraînent une déshydratation qui pourrait entraîner une insuffisance rénale aiguë. Ces désordres gastro-intestinaux sont d'autant plus fréquents que la dose de l'analogue du GLP-1 est plus élevée. Ces effets secondaires expliquent le schéma posologique en cascade de cette classe d'antidiabétique [72].

Les analogues du GLP-1 peuvent être responsables d'une diminution de l'appétit (dû à son mécanisme d'action), de dyspepsies, constipations, flatulences, distensions abdominales, de reflux gastro-œsophagien, d'éructation.

b. Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés. Ce sont des événements rares avec ces analogues du GLP-1 mais ils existent. Une pancréatite aiguë est un événement pouvant être grave et potentiellement mortel en cas de complications. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement devra être interrompu. En cas d'antécédent de pancréatite ou en cas de pancréatite aiguë survenue avec un analogue du GLP-1, le traitement ne devra pas être réinitié après l'interruption et sera contre-indiqué. Les analogues du GLP-1 tels que le dulaglutide sont associés à une légère augmentation des niveaux des enzymes pancréatiques. En revanche, il n'existe que peu de preuves qui associent l'implication du dulaglutide aux cas de pancréatite aiguë. On suspecte l'implication du dulaglutide dans le risque de pancréatite aiguë puisqu'un patient a développé une pancréatite aiguë suite à l'augmentation de sa dose de dulaglutide mais de nouvelles études sont menées notamment une étude en Europe pour évaluer l'innocuité vasculaire et pancréatique de plusieurs médicaments antidiabétiques dont les incrétines. Cette étude devrait permettre d'offrir des preuves plus concluantes concernant le risque de pancréatite aiguë imputable aux analogues du GLP-1. Dans l'ensemble des essais concernant le sémaglutide, une méta-analyse a été réalisée et a conclu qu'un traitement par sémaglutide n'était pas plus impliqué que le placebo sur le risque accru de pancréatite aiguë [78,79].

c. Risque d'hypoglycémie

On peut observer des cas d'hypoglycémie avec les analogues du GLP-1. Ce risque est faible quand l'analogue du GLP-1 est utilisé seul puisqu'il stimule la sécrétion d'insuline en situation d'hyperglycémie. Lorsque l'analogue du GLP-1 est associé à des traitements antidiabétiques hypoglycémiants tels que l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants, le risque d'hypoglycémie est important [72].

d. Réaction au point d'injection

Un autre effet indésirable possible de ces analogues du GLP-1 est dû à sa voie d'administration en sous cutanée. En effet, une douleur ou réaction au site d'injection peut exister. Elle est généralement d'intensité légère à modérée.

e. Autres effets secondaires

On trouve aussi une possible augmentation de la fréquence cardiaque liée à l'utilisation de cette classe de médicaments. Cet évènement indésirable est possible avec toutes les molécules actuellement présentes sur le marché français. Cette augmentation de la fréquence cardiaque ne semble pas avoir d'incidence sur les évènements indésirables cardiaques. En revanche en cas d'insuffisance cardiaque, une étude sur un petit groupe traité par le liraglutide a été menée et a été associée à une augmentation des évènements cardiaques graves [72,80].

Il existe un doute sur une implication du sémaglutide dans le risque de développer un cancer thyroïdien. Une forte expression des récepteurs au GLP-1 dans les cellules C thyroïdiennes des rongeurs a engendré ce doute. Dans les essais SUSTAIN et PIONEER on détecte plus de cas dans le groupe analogue du GLP-1 que dans le groupe placebo (2 cas contre 1 et 4 cas contre 1, dans les 2 études respectivement). Il faudra encore attendre une dizaine d'années avant de confirmer ou d'infirmer l'implication des analogues du GLP-1 dans les tumeurs malignes thyroïdiennes. Aux Etats-Unis, il y a une surveillance systématique de l'incidence annuelle des carcinomes thyroïdiens médullaires pendant au moins 15 ans (MTC-22341). En attendant, le sémaglutide est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome thyroïdien médullaire et chez les patients atteints de néoplasie endocrinienne multiple [72].

Des complications de la rétinopathie diabétique peuvent survenir notamment avec le sémaglutide. Ceci est probablement secondaire à une amélioration rapide du contrôle glycémique. Il faut donc rester prudent lors de l'utilisation des analogues du GLP-1 chez les patients ayant une rétinopathie diabétique préexistante [72].

Des troubles plus importants de la vésicule biliaire avec les analogues du GLP-1 liraglutide et sémaglutide versus placebo ont été observés dans les essais SCALE [81] et LEADER [82]. On ne connaît pas exactement le mécanisme de cet effet indésirable pour le moment. On suspecte une implication de plusieurs facteurs incluant la perte de poids [72].

7. Contre-indications

Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients représente une contre-indication absolue à l'utilisation des analogues du GLP-1.

Un antécédent de pancréatite ou une pancréatite avérée sous analogue du GLP-1 constitue une contre-indication à l'introduction ou à la réintroduction d'un analogue du GLP-1.

8. Précautions d'emploi

Les analogues du GLP-1 sémaglutide et liraglutide ne sont pas recommandés chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV New York Heart Association (NYHA) par manque d'expérience thérapeutique [66,68,72].

Le retard de vidange gastrique dû aux analogues du GLP-1 doit être pris en considération en cas de procédure sous anesthésie générale ou sédation profonde. En effet, il pourrait rester un contenu gastrique ce qui représente un risque d'aspiration pulmonaire [66,68,70]

Les effets indésirables gastro-intestinaux fréquents des analogues du GLP-1 constituent un frein à la mise en place de ces traitements chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.

Lorsque l'analogue du GLP-1 est associé à un traitement hypoglycémiant tel qu'un sulfamide ou à un traitement insulinique, il sera nécessaire d'envisager une adaptation de la posologie de ces traitements associés afin d'éviter tout risque d'hypoglycémie.

Chez un diabétique de type 2 insulino-traité atteint de rétinopathie, il faudra être très prudent avec l'utilisation de sémaglutide ou de dulaglutide [81].

9. Comparaison entre les différents analogues du GLP-1

L'ensemble des études AWARD (études de phase III) a prouvé une efficacité supérieure du dulaglutide par rapport à la metformine, sitagliptine, l'exénatide et l'insuline glargine sur l'efficacité du traitement sur les valeurs de l'HbA1c. Une efficacité comparable au liraglutide a aussi été démontré. La tolérance du dulaglutide concernant le risque d'hypoglycémie s'est avérée meilleure en comparaison à l'insuline glargine : ce qui constitue une bonne alternative à l'insuline glargine chez des patients à risque accru d'hypoglycémie [82]. L'essai AWARD-11 a prouvé la supériorité des dosages 3 mg et 4 mg de dulaglutide par rapport au dulaglutide 1,5 mg sur la perte de poids et sur l'amélioration de l'HbA1c [85].

L'ensemble des essais de phase III SUSTAIN ont montré la supériorité du sémaglutide sur l'HbA1c et sur la perte de poids en comparaison au placebo, à la sitagliptine, à l'insuline glargine, à l'exénatide à libération prolongée et au dulaglutide (ici le sémaglutide aux doses de 0,5 et 1 mg été utilisés en comparaison au dulaglutide 0,75 et 1,5 mg)

Concernant les risques cardiovasculaires, les études REWIND pour le dulaglutide et PIONEER- 6 et SUSTAIN-6 pour le sémaglutide s'y sont intéressées. Les différentes études ont montré la supériorité des analogues du GLP-1 sur la survenue d'évènements cardiovasculaires versus placebo. Les critères d'inclusion des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou présentant une maladie cardiovasculaire avérée dans les différentes études n'étant pas les mêmes, il est difficile d'établir une comparaison entre les différents analogues du GLP-1 concernant la réduction des risques cardiovasculaires [86].

Le sémaglutide et le dulaglutide sont actuellement les plus utilisés en France du fait d'une observance facilitée par rapport au liraglutide. Une injection hebdomadaire est mieux acceptée par les patients qu'une injection journalière.

10. Place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2

Comme le montre le tableau comparatif des différents traitements recommandés dans le diabète de type 2 en annexe, les analogues du GLP-1 montrent beaucoup d'avantages par rapport aux autres traitements. En effet, les analogues du GLP-1 font partie des traitements antidiabétiques les plus efficaces sur le taux d'HbA1c. Ce sont les traitements les plus efficaces sur la perte de poids. De plus, ils ont l'avantage de ne pas être responsables d'hypoglycémies (au contraire des hypoglycémisants et de l'insuline) ce qui représente un réel avantage et une sécurité d'utilisation chez les patients diabétiques. Ils ont également un effet cardioprotecteur et peuvent avoir un léger bénéfice sur la fonction rénale (Annexe 3).

Le principal inconvénient des analogues du GLP-1 réside dans leur intolérance digestive chez une partie des patients diabétiques.

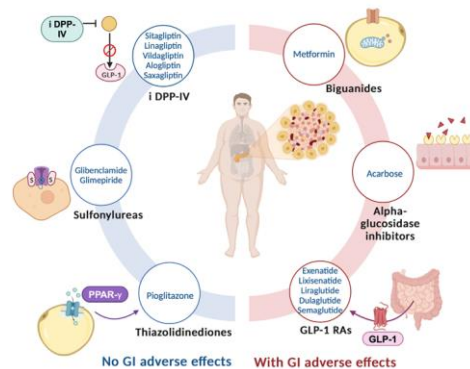


Figure 11 : Distinction des traitements du diabète de type 2 avec et sans effets gastro-intestinaux [87] GLP-1 RAs : agonistes des récepteurs du GLP-1 ; iDPP-IV : inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 ; No GI adverse effects : pas d'effets indésirables gastro-intestinaux ; Sulfonylureas : sulfonurées ; With GI adverse effects : avec effets indésirables gastro-intestinaux

Cet inconvénient se retrouve aussi avec d'autres traitements antidiabétiques tels que la metformine ou l'acarbose.

En 2024, la stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 a évolué. Les analogues du GLP-1 sont désormais utilisés en deuxième intention dans le traitement du diabète de type 2 après la modification du mode de vie. Ils sont utilisés en association à la metformine en première intention médicamenteuse en cas de maladies cardiovasculaires avérées ou de facteurs de risques cardiovasculaires associés. Dans ce cas-là, ils seront en compétition avec les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 dans le choix de la thérapeutique (ou iSGLT2) (annexe 4).

En cas de maladie rénale associée ou d'insuffisance cardiaque, les iSGLT2 seront privilégiés vis-à-vis des analogues du GLP-1. En effet, les analogues du GLP-1 tels

que le dulaglutide (étudié dans une analyse post-hoc de l'essai randomisé REWIND) ne sont pas associés à une réduction des événements de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 [88].

Ils sont privilégiés vis-à-vis des autres traitements médicamenteux en cas d'obésité car ce sont les analogues du GLP-1 qui ont le plus fort impact sur le poids. Les analogues du GLP 1 ont un mécanisme d'action qui se rapproche des inhibiteurs de la DPP-4. Il n'est donc pas recommandé d'associer ces 2 classes de médicaments.

En conclusion, depuis le 30 mai 2024, la metformine reste le traitement de premier choix du diabète de type 2 après la mise en œuvre des mesures alimentaires et d'activité physique. Les analogues du GLP-1 prennent de plus en plus la place des sulfamides hypoglycémiant, du répaglinide, de l'acarbose et des inhibiteurs de la DPP-4. Ils ont un plus fort impact sur l'amélioration de l'hémoglobine glyquée et ont des avantages en prévention primaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire.

PARTIE 3 : Rôle du pharmacien dans la délivrance des analogues du GLP-1

I. Missions du pharmacien d'officine

La première mission du pharmacien d'officine est de préparer et dispenser des ordonnances médicales. Depuis longtemps, ce n'est pas la seule mission que le pharmacien pratique. La loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (HPST) du 21 juillet 2009 permet aux pharmaciens d'officine d'exercer de nouvelles missions et de donner un cadre de travail aux activités de soins [89,90]. Cette loi a pour but d'améliorer la coordination des soins en France pour le patient. Le patient est placé au centre des préoccupations et elle permet une meilleure prise en charge du patient. Le pharmacien d'officine se voit attribuer la possibilité de participer à l'éducation thérapeutique des patients et aux actions d'accompagnement des patients.

Du fait de leur proximité avec les patients, les pharmaciens d'officine représentent un acteur de santé majeur dans l'adhésion des patients à un accompagnement thérapeutique dans les maladies chroniques. En effet, un patient peut voir son pharmacien sans avoir besoin de prendre de rendez-vous, les patients suivant un traitement chronique, comme le diabète, rencontrent leur pharmacien d'officine à chaque renouvellement d'ordonnance (au moins une fois par mois pour les patients diabétiques de type 2 traités par un analogue du GLP-1) [91].

Chez les patients âgés de 65 ans et plus et polymédiqués (plus de 5 principes actifs), le pharmacien d'officine peut proposer un bilan partagé de médication dans le but de limiter le risque iatrogène. Une partie des patients diabétiques traités par un analogue du GLP-1 correspond à ces critères et peut donc bénéficier des bilans partagés de médication.

Depuis l'arrêté du 16 juin 2021, le pharmacien d'officine est autorisé à faire certains tests de dépistage au sein de son établissement. Ceci concerne par exemple le test capillaire d'évaluation de la glycémie lors d'une campagne de prévention du diabète. Le pharmacien d'officine peut donc intervenir dès le début du suivi d'un patient diabétique en étant le premier interlocuteur dans le dépistage de la maladie du patient. En effet, par un test capillaire à l'officine, le pharmacien peut repérer une glycémie anormale chez un patient non suivi initialement et ainsi l'orienter vers un médecin.

II. Dispensation des analogues du GLP-1 par le pharmacien

Lorsque le pharmacien fait face à une prescription d'un analogue du GLP-1, comme pour tout médicament de traitement chronique, il devra s'assurer de la conformité de la prescription. Il a pour rôle de vérifier que ce traitement est bien prescrit dans le cadre du diabète de type 2. Cette vérification peut se faire grâce à une simple question posée au patient et également grâce au reste des traitements prescrits sur l'ordonnance. En effet, dans la plupart des cas, l'analogue du GLP-1 est prescrit en association à un antidiabétique oral tel que la metformine par exemple.

Les analogues du GLP-1 représentent une classe de médicaments largement concernée par les falsifications d'ordonnance. Du fait de leur grande efficacité sur la perte de poids, des personnes obèses ou en surpoids non diabétiques sont tentés de vouloir utiliser ces traitements. Une large diffusion de l'efficacité de ces médicaments sur la perte de poids sur les réseaux sociaux constitue un large fléau. Il est également du devoir du pharmacien de repérer et refuser la délivrance d'une ordonnance falsifiée.

Du fait d'une hausse de la demande et de l'utilisation de ces traitements à l'échelle mondiale, durant toute l'année 2024 en France, une tension d'approvisionnement concernant l'ensemble des analogues du GLP-1 a occasionné une perte de chance pour l'optimisation des traitements des patients diabétiques de type 2. En effet, aucune initiation de traitement par ces analogues du GLP-1 n'ont pu avoir lieu. Les patients déjà sous traitement ont eu également du mal à obtenir leur traitement de manière régulière. Les patients n'ont pas pu réaliser leurs injections sur le rythme habituel entraînant des déséquilibres glycémiques. Des recommandations de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont été mises en place dès la fin 2023 pour optimiser au mieux l'approvisionnement sur l'ensemble du territoire [92].

Depuis le 1^{er} février 2025, le médecin doit renseigner un rapide formulaire comprenant quelques questions sur son espace ameli pro afin de valider le remboursement du médicament pour son patient. Après avoir rempli ce formulaire, le médecin remet à son patient une édition papier de ce formulaire. Le pharmacien se doit de demander cette attestation lors de la délivrance d'un analogue du GLP-1 à son patient. Ceci garantit la conformité de la prescription dans le cadre de l'AMM et ainsi le remboursement du traitement par l'assurance maladie. Ce dispositif a été mis en place afin que les prescriptions soient conformes aux conditions de

remboursement. Cela a permis une limitation des tensions d'approvisionnement et une reprise possible des initiations de traitement [93] (Annexe 5).

A. Dispensation lors d'une primo-prescription d'un analogue du GLP-1

Le pharmacien joue un rôle primordial lors de la première prescription d'un analogue du GLP-1. En effet, le pharmacien d'officine est généralement le dernier interlocuteur de santé avant l'utilisation du traitement à domicile par le patient. Le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension du traitement par son patient.

Dans le cas des analogues du GLP-1, outre le fait d'expliquer l'intérêt du traitement au patient pour sa pathologie qu'est le diabète de type 2, il faudra également expliquer la technique d'utilisation du médicament.

1. Intérêt du traitement dans le cadre du diabète de type 2

Le pharmacien explique à son patient que le nouveau traitement prescrit par le médecin s'ajoute au reste du traitement initial (s'il existait) ou remplace l'un des traitements précédemment prescrits selon le cas.

Le pharmacien d'officine pourra indiquer à son patient comment son analogue du GLP-1 va agir dans son organisme et le résultat qui en ressortira sur son diabète de type 2. Il devra adapter son discours à son interlocuteur. En effet, chaque patient est différent ; chaque patient a un niveau de compréhension différente. Peu importe le discours du pharmacien, la finalité reste la même : le patient doit comprendre que son traitement est important dans la gestion de son diabète de type 2, que l'analogue du GLP-1 lui est prescrit afin de diminuer ses valeurs glycémiques tout au long de la journée. Ceci est possible grâce à une stimulation de la production d'insuline par le pancréas de manière glucose dépendante. Il sera également utile d'informer le patient de l'action de son traitement sur la satiété. En effet, le patient se rendra compte au fil des semaines, qu'il aura moins cette sensation de faim tout au long de la journée. Le pharmacien pourra rappeler au patient (le médecin aura probablement évoqué le sujet lors de la consultation médicale) qu'il perdra sûrement du poids après plusieurs semaines d'utilisation du traitement. Il est intéressant pour le patient de rappeler que cette perte de poids représente un atout dans la gestion de son diabète de type 2.

Le pharmacien informe son patient des bénéfices cardiovasculaires de son analogue du GLP-1 : réduction des risques d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire

cérébral notamment. Le pharmacien indique également à son patient que son nouveau traitement antidiabétique peut aider à prévenir les complications rénales du diabète de type 2.

Le but du pharmacien est que le patient prenne bien conscience de l'intérêt de son traitement à long terme. Le diabète étant une maladie silencieuse, certains patients ont du mal à comprendre l'intérêt de prendre un médicament pour une maladie sans symptômes. Il est important que le patient diabétique de type 2 comprenne l'utilité d'utiliser des traitements pour améliorer l'homéostasie glucidique afin d'éviter ou de retarder des complications à long terme.

2. Effets secondaires possibles ou attendus

Le pharmacien d'officine a aussi un devoir d'information sur les principaux effets secondaires des médicaments qu'il dispense à ses patients. Dans le cas des analogues du GLP-1, les troubles gastrointestinaux à type de diarrhées et de vomissements sont très courants, notamment au début du traitement. Le patient devra être informé de cet effet secondaire possible. Le pharmacien, dont le rôle est de favoriser l'observance de son patient au traitement, doit faire comprendre à son patient que ces effets secondaires sont généralement transitoires, s'observent au début du traitement puis finissent par s'atténuer. De tels effets secondaires peuvent aussi être atténués en respectant quelques recommandations d'ordre hygiéno-diététiques. Le pharmacien pourra remettre au patient une liste de ces recommandations pour limiter le risque d'apparition de ces événements gastrointestinaux indésirables [94]. (annexe 6)

Globalement, le pharmacien pourra dire à son patient de ne pas manger au-delà de la satiété, de faire des plus petits repas, de ne pas manger juste avant le coucher, de manger doucement, de ne pas manger juste avant une activité physique importante....

La déshydratation représente le principal risque de ces troubles gastrointestinaux. Il est donc important pour le patient de pouvoir gérer ces troubles grâce aux conseils avisés de son pharmacien.

Du fait de l'administration de ce traitement par voie injectable, il est possible pour le patient de ressentir une gêne, une rougeur voire une douleur au point d'injection. Le pharmacien pourra prévenir son patient de cette possibilité au moment de la première dispensation de son analogue du GLP-1. Cet effet indésirable est considéré comme peu fréquent. Le pharmacien peut prévenir le patient de cette

possibilité et inviter le patient à venir trouver conseil auprès de son pharmacien si une telle réaction se présente.

Si l'analogue du GLP-1 est associé aux sulfamides hypoglycémisants ou à l'insuline, le pharmacien devra vérifier que son patient sache bien utiliser son appareil de mesure de la glycémie. Le patient devra se contrôler plus régulièrement lors de la mise en place de l'analogue du GLP-1 afin de détecter des éventuelles hypoglycémies.

3. Conditions de conservation du traitement

Avant la première utilisation, tous les analogues du GLP-1 doivent se conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Il conviendra de faire attention de ne pas placer l'analogue du GLP-1 trop proche des éléments refroidissants afin de ne pas congeler le produit. Il est du devoir du pharmacien de préciser à son patient que son traitement se conserve au réfrigérateur, et d'insister sur le fait de replacer son traitement au réfrigérateur immédiatement en rentrant au domicile afin de ne pas couper la chaîne du froid. Dans le réfrigérateur, le patient devra bien prendre garde à ne pas placer son analogue du GLP-1 dans la porte, ni contre une paroi, ni dans un congélateur. Le pharmacien propose de remettre à son patient une pochette isotherme pour le transport des produits thermosensibles le temps du trajet entre la pharmacie et le domicile. Cette pochette étant réutilisable, le patient pourra revenir avec celle-ci à chaque renouvellement d'analogue du GLP-1 [66,68,70,95].

Pour l'Ozempic® : le stylo contient 4 doses. Après la première utilisation, on peut conserver le stylo d'Ozempic® soit au réfrigérateur entre 2°C et 8°C soit à une température ne dépassant pas 30°C pendant 6 semaines maximum. Il conviendra de remettre le capuchon après chaque utilisation pour le protéger de la lumière.

Pour le Trulicity® : les stylos sont à usage unique. Lors de l'utilisation du produit, un stylo de Trulicity® pourra être conservé à une température ne dépassant pas 30°C pendant un délai de 14 jours maximum. Ceci peut être utile à savoir pour un patient en cas de voyage notamment. Il conviendra de laisser les stylos dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

Pour le Victoza® : après la première utilisation, le stylo pourra être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C ou à une température ne dépassant pas 30°C pendant 1 mois maximum. Il faudra conserver le capuchon sur le stylo afin de protéger le médicament de la lumière.

Pour le Xultophy® : après la première utilisation, le stylo pourra être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C ou à une température maximale de 30°C dans un délai maximal de 21 jours.

4. Matériel nécessaire au bon usage de l'analogue du GLP-1

Le pharmacien détermine avec son patient le matériel annexe nécessaire à l'administration de son traitement.

En effet, concernant le liraglutide (Victoza® ou Xultophy®), le patient aura besoin d'aiguilles adaptées pour utiliser son stylo. Les aiguilles ne sont pas incluses dans le conditionnement du Victoza®. Lors de la primo prescription, le rôle du pharmacien est de vérifier la prescription par le médecin d'aiguilles. Si tel n'est pas le cas, le pharmacien prend contact avec le prescripteur afin d'ajouter à la prescription les aiguilles nécessaires à l'utilisation du médicament. Il conviendra d'utiliser des aiguilles d'une longueur maximale de 8mm et d'un diamètre minimal de 32G [66].

Pour réaliser une injection sous cutanée, le patient doit avoir en sa possession un désinfectant de type alcool modifié ou un désinfectant à base de chlorhexidine (Biseptine®, Diaseptyl®...) ainsi que du coton ou des compresses. Avant la réalisation de son injection, le patient pratique une désinfection de la zone choisie pour son injection. Le pharmacien se charge de vérifier que le patient dispose de ce matériel à la maison. En cas de réponse négative du patient, le pharmacien propose au patient d'acheter ce type de produit à la pharmacie [96].

Le stylo de Trulicity®, qui inclus une aiguille non séparable, ainsi que les aiguilles utilisées pour le Victoza®, le Xultophy® et l'Ozempic® ne doivent pas suivre l'élimination des déchets ménagers classiques. Ils constituent des Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux (DASRI) car ils ont été en contact avec un liquide biologique (le sang dans notre cas). Ces déchets peuvent donc être rendus à la pharmacie dans des contenants adaptés. Le pharmacien explique au patient que le matériel piquant, tranchant ou coupant doit être collecté dans des boîtes sécurisées, collecteurs jaunes DASRI fournis par son pharmacien.

LES 12 CATÉGORIES DE PIQUANTS, COUPANTS ET TRANCHANTS (PCT)

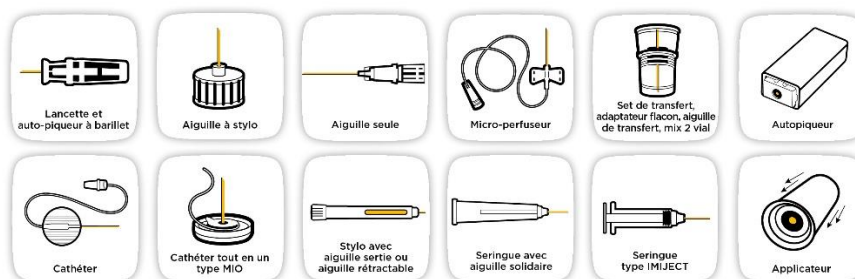


Figure 12 : Liste du matériel à mettre dans les collecteurs DASRI [97].

Lorsque ce collecteur jaune est plein, le patient se charge de le fermer afin d'éviter tout risque de piqûre par le pharmacien et par les agents de collecte et de tri. Le patient le rapporte à son pharmacien qui le mettra dans un carton DASRI prévu à cet effet en vue de la prochaine collecte par l'organisme de tri DASTRI. Lors de la première dispensation d'un analogue du GLP-1, le pharmacien fournit un container jaune DASRI à son patient en précisant les déchets à y mettre [97,98].

Les stylos vides d'Ozempic®, de Victoza® ou de Xultophy® ne contenant pas d'aiguilles ou d'objet coupant à risque infectieux pourront être éliminés classiquement dans le bac jaune de tri des déchets recyclables

5. Explication de l'administration du médicament

Le pharmacien, en tant que professionnel du médicament et dernier (voire avant dernier) interlocuteur de santé avec le patient avant l'administration de son analogue du GLP-1, doit s'assurer de la bonne compréhension et de la capacité de son patient à utiliser son nouveau traitement.

En premier lieu, le pharmacien d'officine veille à ce que le patient comprenne bien le rythme d'administration de son analogue du GLP-1. Pour rappel : une administration quotidienne pour le liraglutide, ou une administration hebdomadaire pour le dulaglutide et le sémaglutide. Le pharmacien peut noter cette posologie sur le conditionnement secondaire du médicament afin que le patient puisse se souvenir des informations transmises par son pharmacien lors du retour au domicile. Ensuite, le pharmacien explique à son patient le geste technique d'administration de son analogue du GLP-1. Plusieurs outils sont utilisables pour s'adapter à la compréhension de son patient :

L'utilisation de stylos de démonstration (pouvant être détenus par le pharmacien sur simple demande au laboratoire) représente souvent un très bon outil pédagogique

: en effet le pharmacien peut se servir d'un stylo de démonstration pour expliquer, tout en montrant au patient la modalité d'administration de son traitement. Ainsi, le patient, en rentrant chez lui, saura à quoi s'attendre lorsqu'il utilisera son traitement. L'utilisation de vidéo de démonstration peut s'avérer très efficace également, notamment en donnant des liens de vidéos au patient à visionner à la maison, lors des premières injections. Ces vidéos permettent au patient de ne pas oublier les recommandations de son pharmacien du début à la fin du geste d'administration. Le pharmacien peut montrer également au patient la notice du médicament, qui se trouve à l'intérieur du conditionnement secondaire de son médicament. En effet, on retrouve des schémas et toute l'explication nécessaire à l'administration correcte du médicament. Ceci pourra constituer un bon support pour le patient à domicile au moment de faire son injection. Le pharmacien détermine avec son patient les différents sites d'injection possibles, à savoir le haut de chaque bras, les cuisses et l'abdomen (figure 13).

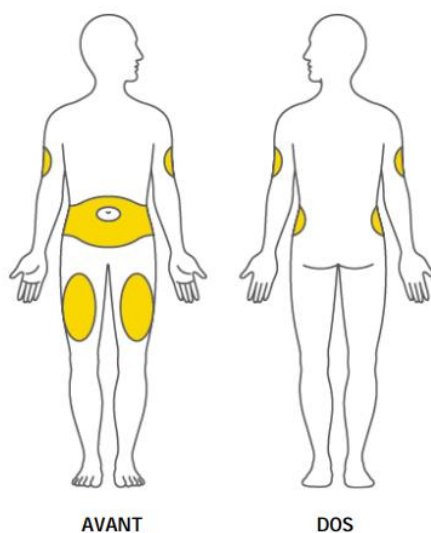


Figure 13 : Sites d'injection des analogues du GLP-1 [99]

Le patient traité par Victoza® ou Xultophy® devra comprendre la nécessité d'alterner les sites d'injections dans le but de réduire le risque de dépôts amyloïdes. Pour les injections hebdomadaires d'analogues du GLP-1, l'alternance des sites d'injection est également recommandée.

Pour chacun des analogues du GLP-1, le pharmacien explique au patient d'inspecter le stylo et notamment la solution qui se trouve à l'intérieur du stylo avant chaque injection. Le patient vérifie que la solution est bien limpide, non trouble et qu'elle ne présente pas de particules ou de coloration anormale.

Avant toute manipulation de produit injectable tels que les analogues du GLP-1, le pharmacien rappelle au patient qu'il est nécessaire de se laver les mains.

Pour réaliser son injection, le patient va choisir la zone du corps qu'il souhaite (abdomen, haut du bras ou dessus de la cuisse), la désinfecter légèrement en passant une compresse ou un coton imbibé du désinfectant qu'il a à sa disposition.

a. Utilisation des stylos de liraglutide et de sémaglutide

Pour l'utilisation du stylo de Victoza®, de Xultophy® ou d'Ozempic®, le patient devra bien comprendre la nécessité de prendre une nouvelle aiguille à chaque injection. Le patient fixe son aiguille au bout du stylo. Pour cela, il faut insérer l'aiguille de manière bien droite sur le stylo dans le but de percer la membrane en caoutchouc et ensuite il faut visser jusqu'à ce que l'aiguille soit solidement fixée. Une fois fixée, le patient pourra retirer le capuchon externe et le capuchon interne de l'aiguille en veillant à ne pas se piquer.

Il est nécessaire de conserver le capuchon externe à proximité. Dans le cas d'un stylo neuf, avant de réaliser sa première injection, le patient vérifie l'écoulement en tournant le sélectionneur de dose jusqu'à voir apparaître le symbole de contrôle de l'écoulement en face de l'indicateur. En maintenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, le patient appuie sur le bouton-poussoir jusqu'à retrouver le « 0mg » en face de l'indicateur. Au bout de l'aiguille, le patient doit observer une goutte de produit. Si aucune goutte n'apparaît, le patient répétera les mêmes étapes jusqu'à voir apparaître une goutte. Après plusieurs essais infructueux, il faudra changer d'aiguille. Si aucune goutte n'est visible, le stylo est considéré comme défectueux et il faudra en changer.

Le patient sélectionne ensuite la bonne dose en tournant le sélecteur de dose de manière à voir apparaître la bonne dose face à l'indicateur : 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg pour le Victoza® ; 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg selon le stylo d'Ozempic® utilisé. Pour le stylo de Xultophy® (association d'insuline basale et de liraglutide), le patient devra sélectionner sa dose d'insuline (nombre d'unités individualisé).

Maintenant que la bonne dose est sélectionnée, il insère l'aiguille du bout du stylo dans sa peau sur la zone choisie, il appuie sur le bouton poussoir de manière à ramener l'indicateur de dose à 0 mg. Le patient veillera à maintenir enfoncé le bouton-poussoir et à laisser l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes avant de la retirer afin d'être sûr de recevoir l'entièreté de la dose.

Après son injection, le patient doit retirer l'aiguille usagée. Pour cela, il utilise le capuchon externe de l'aiguille qu'il a gardé sur le côté. Pour limiter le risque de piqûre, il est recommandé de laisser le capuchon externe de l'aiguille sur une surface plane et d'y insérer l'extrémité de l'aiguille. Ensuite le patient peut emboîter

complètement le capuchon de l'aiguille et dévisser l'aiguille pour la jeter avec les déchets à risque infectieux. Il replacera le capuchon sur son stylo pour le conserver jusqu'à la prochaine injection : le lendemain pour le Victoza® et Xultophy® et la semaine suivante pour l'Ozempic® [100,101].

Le pharmacien insistera sur le fait qu'un stylo de Victoza® contient 10 doses de 1,8 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 30 doses de 0,6 mg (selon la dose de son patient) soit 10, 15 ou 30 jours d'utilisation. Pour le Xultophy®, chaque stylo contient 300 doses (soit 300 fois 1UI d'insuline combinées à 0,036 mg de liraglutide). Pour l'Ozempic®, un stylo est prévu pour 4 utilisations soit 4 semaines. Le patient doit bien comprendre que pour ces 3 analogues du GLP-1, le stylo ne sera éliminé qu'après l'utilisation de toutes les doses.

b. Utilisation des stylos de dulaglutide

L'utilisation d'un stylo de Trulicity® se distingue des autres analogues du GLP-1 puisque l'aiguille est directement intégrée dans le stylo.

Le patient vérifie que le stylo est sur la position verrouillée représentée par un cadenas rouge fermé. Il retire ensuite le capuchon gris de sa base. Il positionne la base transparente du stylo à plat sur le site d'injection choisi et désinfecté. Il déverrouille le stylo en tournant la bague de sécurité.

Le patient appuie et maintient le bouton d'injection vert enfoncé. Il va entendre un premier clic signe que l'injection démarre. Il va ensuite entendre un second clic environ 5 à 10 secondes après. Ce deuxième clic signifie que l'aiguille s'est retractée et que le patient peut retirer le stylo de sa peau.

A la fin de l'injection, le patient peut vérifier que l'injection a bien été effectuée par la présence d'une partie grise à la place de la solution de départ visible sur le stylo [99].

Le stylo de Trulicity® est réservé à un usage unique. Le patient devra éliminer le stylo dans le container à aiguilles fourni par son pharmacien. En effet, le stylo Trulicity® contenant une aiguille devra suivre la chaîne d'élimination des DASRI.

6. Intérêt de la mise en place d'une infirmière diplômée d'état

Pour certains patients, dont l'utilisation de ces dispositifs d'administration semble compliquée, il peut s'avérer utile voire indispensable d'avoir recours à une infirmière à domicile.

Le médecin peut déjà avoir discuté avec le patient sur ce point lors de la consultation médicale. Si le médecin et le patient ont jugé cela nécessaire, le patient dispose d'une prescription médicale pour le passage à domicile d'une infirmière.

Dans le cas où le médecin n'a pas prévu d'intégrer une infirmière à l'usage de l'analogue du GLP-1 et que le patient ne paraît pas comprendre la technique d'injection du médicament ou semble stressé par cela, le pharmacien pourra prendre contact avec le médecin prescripteur (diabétologue ou médecin traitant) afin de discuter avec lui sur l'intérêt pour le patient d'avoir recours à une infirmière libérale.

Pour certains patients, une administration de l'analogue du GLP-1 par une infirmière peut s'avérer rassurant, notamment pour les premières utilisations. Le recours à une infirmière peut aussi être intéressant lorsqu'il s'agit d'une administration hebdomadaire afin de faciliter l'observance et d'éviter les oublis.

Le pharmacien d'officine représente un acteur de santé essentiel dans la coordination des soins dans ce cas présent.

B. Dispensation lors d'un renouvellement d'un analogue du GLP-1

1. Vérification de l'observance du traitement

Lors d'un renouvellement de traitement, le pharmacien représente le professionnel de santé le plus à même d'évaluer l'observance d'un patient. En effet, grâce aux outils mis à sa disposition, le pharmacien peut vérifier la régularité des délivrances du traitement à ses patients. Le dossier pharmaceutique, lu grâce à la carte vitale des patients, permet de visualiser toutes les délivrances récentes de traitement. L'historique interne du logiciel de la pharmacie permet également de vérifier cette observance si le patient se présente toujours dans la même pharmacie pour récupérer son traitement.

Pour les analogues du GLP-1, la délivrance d'un conditionnement représente 4 semaines de traitement pour l'Ozempic® et le Trulicity®, et selon la dose journalière de Victoza® 60 jours, 30 jours ou 20 jours, (pour le Xultophy® cela va dépendre de la dose journalière d'insuline). Le patient traité par un analogue du GLP-1 est donc amené à revoir régulièrement son pharmacien, au moins mensuellement.

Dans beaucoup de cas, le patient diabétique consulte son médecin traitant de manière trimestrielle. Il rencontre donc plus souvent son pharmacien que son médecin traitant.

Le pharmacien peut être consulté sans rendez-vous, ce qui le rend très accessible pour le patient.

Le pharmacien, lors des renouvellements d'ordonnance, peut ouvrir le dialogue avec son patient sur la facilité ou non d'utilisation et de gestion de son traitement. Par le dialogue, le pharmacien peut aussi évaluer l'observance et l'adhésion du patient à son traitement.

Si le pharmacien constate une inobservance, il devra essayer de trouver des solutions avec son patient pour améliorer l'observance du traitement. Pour cela, le dialogue *via* un entretien personnalisé pourra être intéressant pour comprendre les raisons de la non-observance : des effets indésirables ressentis, une non-compréhension de l'intérêt du traitement, une incompréhension de la gravité de la maladie diabétique sur du long terme. Dans ce cas-là, le pharmacien devient un véritable « coach thérapeutique » [102].

2. Gestion des effets indésirables

Le pharmacien peut ouvrir la discussion avec son patient sur les effets indésirables potentiels du traitement et les possibles réticences du patient à la poursuite du traitement en cas de désagréments de type nausées, vomissements, diarrhées, ballonnements ou constipation. Si de tels effets apparaissent, le pharmacien peut conseiller le patient (Annexe 7). En cas de nausées, il faudra fractionner éviter les odeurs fortes et manger des aliments qui peuvent soulager les nausées tels que la pomme ou le gingembre. En cas de vomissements, il sera conseiller de fractionner les repas et d'adopter une bonne hydratation. En cas de diarrhées, le patient devra bien s'hydrater, éviter les aliments laxatifs tels que les aliments riches en fibres, éviter les boissons alcoolisées, gazeuses, les aliments trop chauds ou froids, éviter les produits laitiers... Le pharmacien pourra remettre une liste des aliments à éviter au patient.

Il faudra toujours repérer les signes d'alarme justifiant une consultation médicale spécialisée avant de traiter les effets secondaires liés à l'analogue du GLP-1. A titre d'exemple, une présence de sang dans les selles ou dans les vomissements, des douleurs abdominales intenses peuvent nécessiter des explorations endoscopiques digestives afin d'éliminer toute pathologie digestive non imputable au traitement par analogue du GLP-1.

Les analogues du GLP-1 induisant un retard de la vidange gastrique, il peut être nécessaire d'adapter le régime alimentaire chez certains patients pour éviter les problèmes digestifs.

Pour les soucis de nausées et vomissements, le conseil du pharmacien consiste à préconiser des mesures alimentaires conseillées en cas de gastroparésie à savoir des repas contenant des particules de petite taille, un régime fractionné contenant moins de 40 grammes de graisses et 10 à 12 g de fibres par jour [87]. En cas de nausées, il faudra fractionner éviter les odeurs fortes et manger des aliments qui peuvent soulager les nausées tels que la pomme ou le gingembre. En cas de vomissements, il sera conseiller de fractionner les repas et d'adopter une bonne hydratation. L'administration d'antiémétiques peut être une solution quand les vomissements sont trop importants. Le pharmacien peut rediriger son patient vers le médecin afin d'évaluer la nécessité ou non de la prescription d'un antiémétique en prémédication.

Une réévaluation du médicament utilisé ou du dosage prescrit (respect ou non de la titration) pourra faire l'objet de la prochaine consultation médicale avec le

prescripteur. En cas de diarrhées, le patient devra bien s'hydrater, éviter les aliments laxatifs tels que les aliments riches en fibres, éviter les boissons alcoolisées, gazeuses, les aliments trop chauds ou froids, éviter les produits laitiers... Le pharmacien pourra remettre une liste des aliments à éviter au patient [94].

Pour les désordres de type constipation, dus à une diminution du transit intestinal, à une hyposensibilité du côlon et à une augmentation probable de l'absorption intestinale de l'eau, les mesures hygiéno-diététiques restent les mêmes que lors d'une constipation chronique à transit lent ou d'un trouble d'hyposensibilité rectale. Le pharmacien pourra, dans ce cas présent, conseiller de boire plus d'1,5 litre d'eau par jour pour hydrater les selles, de ne pas rester assis pendant de longues périodes sur les toilettes, de rythmer le passage aux toilettes aux envies de défécation. Concernant la nourriture, le pharmacien pourra recommander de manger 25 à 30 g de fibres hydrosolubles par jour ou 14 g pour 1000 kcal et prendre un petit-déjeuner comprenant plus de 500 kcal [87].

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, une prise en charge pharmacologique de la constipation pourra être nécessaire grâce notamment aux laxatifs osmotiques : le polyéthylène glycol ou PEG constitue le médicament de premier choix.

Dans le cas d'une réaction au point d'injection, le pharmacien pourra conseiller au patient de masser la zone après l'injection ou d'appliquer du froid par le biais de poches réutilisables par exemple. L'utilisation d'arnica en topiques ou d'antalgiques en cas de douleur est possible.

En cas de doute de pancréatite aiguë, il conviendra d'arrêter le traitement et de rediriger le patient vers les urgences. Elle consiste en des douleurs de la partie supérieure de l'abdomen en crises intenses avec une irradiation dorsale dans la moitié des cas [103].

3. Gestion en cas d'oubli

Le pharmacien joue un rôle primordial sur la gestion des oublis de prise de traitement et le rattrapage de doses oubliées auprès du patient. Comme évoqué précédemment le pharmacien représente le professionnel de santé le plus accessible, sans avoir besoin de prendre de rendez-vous au préalable.

Le sujet de l'oubli d'une injection d'analogue de GLP-1 doit être évoqué avec le patient. Lors de la première délivrance, idéalement, le pharmacien peut expliquer au patient la conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose de son traitement. Les informations concernant l'utilisation de l'analogue du GLP-1 représentent déjà beaucoup de nouvelles données à intégrer par le patient lors de la première dispensation ; la gestion de l'oubli peut donc être plus approfondie lors d'un renouvellement de traitement. De plus, en tout début de nouvelle thérapie, le patient est généralement plus consciencieux vis-à-vis de son traitement. C'est plus souvent lorsque la routine s'installe que les oublis risquent de se présenter.

Liraglutide (Victoza®): Le moment de l'injection peut être décalé sans ajustement de dose. En cas de dose oubliée, on peut rattraper la dose dans la journée. Il est quand même préférable d'effectuer la dose au même moment de la journée pour un meilleur usage de ce traitement [66].

Dulaglutide (Trulicity®), sémaglutide (Ozempic®): En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible, à condition que la dose suivante soit prévue au moins 3 jours plus tard. Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Les patients peuvent ensuite reprendre l'administration hebdomadaire habituelle [68,70].

Le pharmacien peut proposer à son patient d'établir un protocole illustré en cas d'oubli de l'injection d'Ozempic® ou de Trulicity®. Ceci permet au patient de savoir rapidement s'il doit rattraper sa dose oubliée ou s'il attend la prochaine.

III. Conseils liés au diabète de type 2

Outre la dispensation du traitement pharmaceutique, le pharmacien dispose de suffisamment de connaissances pour aider le patient dans la gestion de sa maladie. Dans le cadre du diabète de type 2, nous avons vu précédemment que le traitement ne se limite pas à la prise de thérapeutiques, mais qu'il inclut différentes règles hygiéno-diététiques et différents suivis annuels.

A.Surveillance clinique et biologique

Le pharmacien, en questionnant son patient, peut s'assurer que le suivi biologique et la prévention des complications liées au diabète est mis en place et que le patient en comprenne l'intérêt.

1. L'hémoglobine glyquée

Le pharmacien peut être amené à voir les résultats biologiques de ses patients, lorsqu'un patient s'interroge sur un résultat notamment. Le pharmacien n'a aucun rôle de diagnostic, mais il peut rassurer son patient sur certains résultats ou alors amené son patient à consulter plus rapidement le médecin en cas de résultats non conventionnels.

Sans voir le résultat de l'analyse biologique de son patient, le pharmacien peut être amené à évoquer les dernières valeurs de l'hémoglobine glyquée de celui-ci. Ceci permet de rendre le patient acteur de sa maladie. En effet, si le patient connaît la valeur de son hémoglobine glyquée et qu'il comprend ce qu'est l'hémoglobine glyquée (le reflet de la glycémie sur les 3 derniers mois), le patient peut prendre conscience de l'évolution de sa maladie. Le pharmacien peut proposer de la documentation à son patient afin d'avoir une représentation plus claire des paramètres biologiques prescrits par son médecin. Le pharmacien peut s'assurer que son patient connaisse la valeur cible d'hémoglobine glyquée demandée par son médecin traitant ou son endocrinologue. Le pharmacien pourra remettre une brochure (disponible sur le site ameli) à son patient expliquant brièvement ce qu'est l'hémoglobine glyquée [104].

2. L'autosurveillance glycémique

Le patient diabétique peut être amené à suivre l'évolution de son diabète à domicile par le biais d'un appareil de mesure de la glycémie. Chez un patient traité par un

analogue du GLP-1, la prescription d'un dispositif médical mesurant la glycémie n'est pas obligatoire, mais est possible. Elle est d'ailleurs recommandée lorsque le patient est traité également par un sulfamide hypoglycémiant et obligatoire en cas de traitement associé à l'insuline.

Le pharmacien possède un rôle pour l'usage technique de l'appareil de mesure de la glycémie ainsi que pour l'interprétation des résultats glycémiques.

Le pharmacien explique à son patient lors de la dispensation d'un dispositif médical de ce type, comment il fonctionne. Lorsque le patient rencontre un souci avec son appareil, il vient interroger son pharmacien pour le dépanner.

L'autosurveillance glycémique consiste à mesurer la glycémie capillaire sur une goutte de sang à un instant donné. Le patient se pique le bout du doigt à l'aide d'un autopiqueur équipé d'une lancette ou d'une lancette à usage unique afin d'obtenir une goutte de sang qu'il dépose sur une électrode ou bandelette de test qui est insérée dans le lecteur de glycémie. Le lecteur, après quelques secondes, va afficher la valeur glycémique sur l'écran. La tenue d'un carnet de surveillance glycémique représente un bon outil pour évaluer l'équilibre glycémique pour le médecin. En effet, sur le carnet de surveillance, le patient pourra ajouter des annotations concernant les mesures effectuées (à jeun ou après un repas, après un effort physique, sensation de fatigue, faiblesse...)

Il sera important pour le patient de déterminer les valeurs glycémiques cibles avec son médecin traitant. En effet, selon l'état pathologique du patient, les valeurs cibles peuvent différer. Il faudra également que le patient détermine la fréquence de contrôle de la glycémie capillaire. Pour un patient non traité par insuline, un contrôle 2 à 3 fois par semaine est suffisant.

L'autosurveillance glycémique permet au patient d'être acteur dans sa maladie. Elle améliore la compréhension du patient sur l'influence de l'alimentation, d'un stress, d'une maladie, d'une activité physique ou d'un ajout de médicament sur la glycémie. Elle peut être utile lorsque le patient se sent faible afin de confirmer un épisode d'hypoglycémie et de pouvoir le corriger rapidement [105].

3. Suivi ophtalmologique

Nous avons vu précédemment que l'une des principales complications chez un diabétique est la rétinopathie diabétique.

Le pharmacien joue un rôle dans la prévention en santé. Dans le cadre du diabète, le pharmacien qui rencontre régulièrement ses patients au comptoir tout au long de l'année, peut facilement évoquer la nécessité de consulter un ophtalmologiste au minimum une fois par an. Le médecin joue déjà ce rôle, mais le pharmacien peut également faire un rappel auprès de ses patients.

Le pharmacien rappelle l'importance de réaliser un fond d'œil régulièrement afin de déceler les prémices d'une pathologie rétinienne. Une détection plus précoce engendre une meilleure prise en charge. Il est utile de rappeler aux patients, que la rétinopathie diabétique comme toutes les complications diabétiques est silencieuse et nécessite un suivi sans attendre de voir apparaître les premiers symptômes [106].

Le pharmacien pourra ensuite être amené à dispenser des traitements anti-VEGF intravitréens en cas de rétinopathies diabétiques.

4. Soins de pédicurie

Le pharmacien joue un rôle primordial dans la prévention des plaies du pied diabétique. En effet, face à une demande d'un patient diabétique pour un pansement ou une crème ou un produit pour un usage plantaire, le pharmacien doit orienter le patient vers son médecin dès la moindre blessure. Le pharmacien peut conseiller des crèmes hydratantes d'usage quotidien à base de vaseline ou d'urée afin de prévenir le risque de plaies au niveau du pied. En cas de cor, de durillon, de verrue ou de tout autre plaie de pied, le patient doit être orienté vers son médecin ou vers un pédicure. Tout produit à base d'acide salicylique traditionnellement utilisé dans le traitement des verrues, cors, durillons, doit être proscrit chez un patient diabétique.

Le pharmacien rappelle à son patient d'inspecter ses pieds régulièrement afin de déceler une éventuellement plaie et de consulter le médecin en cas d'apparition d'une petite plaie ou coupure. Il est également nécessaire pour le patient de vérifier régulièrement l'intérieur de ses chaussures de manière à éliminer des petits cailloux ou tout objet pouvant abîmer la voute plantaire. Le pharmacien pourra également rappeler à son patient l'importance d'utiliser de bonnes chaussures qui

ne le blessent pas. Le pharmacien pourra conseiller à son patient d'éviter de marcher pieds nus [30].

Le pharmacien pourra proposer et conseiller des chaussures adaptées au pied diabétique si cela s'avère nécessaire : des chaussures CHUP ou CHUT (chaussures à usage permanent ou temporaire).

5. Suivi cardiologique

Dans un rôle de prévention, le pharmacien représente un bon allié pour le patient diabétique. Le pharmacien rappelle à son patient la nécessité de suivre et contrôler sa tension artérielle ainsi que ses valeurs lipidiques. En effet traiter le diabète ne se limite pas à la prise de médicaments pour baisser les valeurs glycémiques ou à baisser sa consommation de glucose. Il est important, pour le patient d'avoir une tension artérielle dans les normes, un taux de LDL-cholestérol bas. Le pharmacien pourra faire comprendre à son patient la nécessité de contrôler régulièrement sa tension artérielle grâce à un auto-tensiomètre. Le médecin contrôle la tension artérielle de son patient à chaque visite médicale, mais les visites sont mensuelles voire trimestrielles. L'utilisation d'un auto-tensiomètre à domicile peut permettre au patient de détecter une éventuelle hypertension artérielle et l'amener à consulter, ou suivre une hypertension artérielle déjà existante et traitée. Si le pharmacien vend un auto-tensiomètre à son patient, il prend le temps de lui expliquer le fonctionnement et lui expliquer la lecture de la mesure de sa tension artérielle. Le pharmacien se rend disponible si le patient a la moindre question concernant l'utilisation de son appareil d'auto-mesure tensionnelle [107]. Le pharmacien pourra rappeler au patient l'importance de consulter son cardiologue régulièrement afin de pouvoir limiter le risque de survenue de complications cardiovasculaires liées au diabète.

6. Suivi néphrologique

Toujours dans un rôle de prévention, le pharmacien rappelle à son patient l'importance d'un bon équilibre glycémique afin de préserver la santé de ses reins.

Le diabète représente l'une des principales causes de dialyse. Il est nécessaire pour le patient de comprendre l'utilité d'éviter tout risque de néphrotoxicité supplémentaire.

Le pharmacien joue un rôle primordial dans l'automédication du patient diabétique. En effet, de nombreux médicaments présentent une néphrotoxicité pouvant être néfaste pour un diabétique. C'est le cas notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène qui sont en vente libre en France. Face à une demande spontanée d'anti-inflammatoire au comptoir, le pharmacien d'officine joue un rôle de prévention chez un patient diabétique. Il est important, pour le pharmacien d'officine, de faire comprendre à son patient diabétique que l'utilisation d'anti-inflammatoires sans avis du médecin traitant peut être dangereuse pour lui. Il conviendra d'utiliser d'autres alternatives thérapeutiques tels que le paracétamol en cas de douleurs notamment. Le patient doit comprendre le refus de délivrance d'anti-inflammatoires par son pharmacien afin de ne pas s'automédiquer par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

B. Règles hygiéno-diététiques

1. Contrôle du poids et alimentation

Le pharmacien représente un interlocuteur de santé accessible qui peut délivrer gratuitement des conseils d'un point de vue alimentaire et de gestion du poids.

Bien que les analogues du GLP-1 peuvent avoir un impact positif sur le poids du patient en augmentant la satiété, un patient diabétique a besoin d'équilibrer son alimentation et de modifier ses habitudes alimentaires dans le but d'atteindre un poids et un IMC corrects. En effet, nous avons vu précédemment que le surpoids et l'obésité augmentaient l'insulinorésistance. Ainsi en améliorant son poids, un patient diabétique améliorera ses valeurs glycémiques.

L'alimentation représente une part importante dans le traitement d'un patient diabétique. Le pharmacien pourra discuter avec son patient de la nécessité d'équilibrer ses repas. Il prodiguera des conseils pratiques et concrets de repas équilibrés. Le pharmacien pourra proposer des fiches conseils et des brochures avec des recettes types ou avec les aliments à privilégier et ceux à proscrire.

Grâce au dialogue avec son patient, le pharmacien pourra repérer les mauvaises habitudes alimentaires à changer tels que la consommation de boissons sucrées, de produits industriels transformés, la consommation d'aliments trop sucrés ou trop gras, le grignotage.

Le rôle du pharmacien est aussi d'aiguiller un patient diabétique vers un diététicien si le rééquilibrage alimentaire semble compliqué [108].

2. Activité physique et sédentarité

Nous avons vu précédemment que l'inactivité physique constituait un facteur de risque de diabète de type 2. Le pharmacien joue un rôle de prévention et pourra évaluer la capacité de son patient à se déplacer et éventuellement à pratiquer une activité physique. Lors des délivrances de médicaments antidiabétiques, dont les analogues du GLP-1, le pharmacien peut engager la conversation sur la sédentarité du patient et essayer de le stimuler à la marche quand cela est possible. Ceci est d'autant plus facile à aborder en période de beau temps. La marche quotidienne représente un atout pour améliorer le poids du patient, améliorer l'équilibre glycémique et limiter les risques cardiovasculaires. Le pharmacien, ayant une proximité avec son patient ou avec la famille du patient, peut facilement faire passer des messages [109].

3. Sevrage tabagique

Le pharmacien détient un rôle primordial dans le sevrage tabagique. Nous avons vu que réduire sa consommation de tabac permet de limiter les risques cardiovasculaires chez un patient diabétique.

Le pharmacien dispose de plusieurs opportunités pour amener le patient diabétique à aborder le sujet de sa consommation de tabac :

Lors d'une prescription d'antibiotique pour une pathologie ORL, lors de la prescription d'un traitement bronchodilatateur.

Par l'affichage dans sa pharmacie de messages sur l'arrêt du tabac (notamment en novembre pour le mois sans tabac), le pharmacien peut relayer des informations que le patient peut déjà avoir entendu dans les médias. Ceci peut amener le patient à ouvrir le dialogue sur son envie d'arrêter de fumer.

Le pharmacien peut proposer des traitements de substitution dans le cadre d'un sevrage tabagique par le biais de patches, gommes et comprimés à sucer de Nicotine.

Le pharmacien peut faire pratiquer à son patient le test de Fagerström afin d'évaluer sa dépendance à la nicotine. Il peut aider son patient dans son sevrage par le biais d'entretiens pharmaceutiques motivationnels. Le pharmacien a un rôle important pour le sevrage du tabac des patients diabétiques, il peut ouvrir la discussion sur la dépendance de son patient au tabac, rappeler les risques du tabagisme pour son diabète et les complications cardiovasculaires qui en découlent. Il peut écouter son patient sur ses motivations ou réticences à l'arrêt du tabac et petit à petit aider son patient à entamer une démarche motivationnelle d'arrêt du tabac. Le tout n'est pas de dire au patient diabétique qu'il doit arrêter de fumer mais bien amener le patient à envisager l'arrêt du tabac. La motivation du patient reste l'élément indispensable à la réussite d'un sevrage tabagique [110].

Conclusion

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique évolutive qui touche de nombreux patients dans le monde et en France. C'est une maladie silencieuse qui peut engendrer de nombreuses complications à long terme : cardiovasculaires, néphrologiques, neuropathiques, rétinienues... Il est donc nécessaire de contrôler cette pathologie avec des thérapeutiques adaptés à chaque patient.

Les analogues du GLP-1 apparus en France il y a environ 15 ans pour le traitement du diabète de type 2 constituent une classe thérapeutique intéressante pour les patients diabétiques de type 2 non suffisamment contrôlés par les règles hygiéno-diététiques. Cette classe thérapeutique est très intéressante en cas d'obésité associée au diabète. Le GLP-1 ayant une action importante sur la satiété. Depuis 2024, les analogues du GLP-1 ont pris une place plus importante dans le traitement des patients diabétiques de type 2. Ils sont privilégiés par rapport aux sulfamides hypoglycémisants, aux inhibiteurs de la DPP-4, au répaglinide et à l'acarbose, du fait de leur effet cardio- et néphro-protecteur. Ils sont utilisés en association à la metformine. Les analogues du GLP-1 actuellement disponibles et validés en France pour le traitement du diabète s'administrent par voie sous-cutanée (voie qui peut présenter une certaine réticence chez certains patients). Des travaux de recherches visent à mettre au point un analogue du GLP-1 par voie orale pour traiter le diabète de type 2. Le sémaglutide oral (Rybelsus®) n'avait pas obtenu de remboursement en France. L'orforglipron actuellement en essai de phase III semble montré un intérêt supérieur au Sémaglutide oral. Peut-être qu'il sera ajouté à la liste des thérapeutiques disponibles et validés en France d'ici quelques temps.

Le principal effet secondaire pouvant être gênant pour les patients diabétiques de type 2 est d'ordre gastro-intestinal. Par des conseils avisés, ces effets secondaires peuvent être contrôlés dans la plupart des cas.

Le pharmacien d'officine représente un acteur de santé essentiel dans l'accompagnement du patient diabétique de type 2. Il est accessible sans rendez-vous, peut conseiller le patient diabétique sur l'utilisation de ses traitements tels que les analogues du GLP-1, sur la gestion des effets indésirables imputables à ceux-ci, mais aussi sur le suivi de sa pathologie par le biais de conseils hygiéno-diététiques.

Actuellement, le diabète de type 2 est une maladie dont on ne connaît pas encore tous les mécanismes. La thérapeutique antidiabétique peut être amenée à évoluer avec le temps. Les inhibiteurs du transporteur glucose sodium de type 2 est une classe

thérapeutique plus récente qui présente certains avantages supplémentaires aux analogues du GLP-1 et peuvent être utilisés en association avec eux.

La voie des incrétines qui a été mise à profit pour le traitement du diabète de type 2, a également permis de développer des médicaments pour le traitement de l'obésité par le biais d'analogues du GLP-1 également et d'analogues du GLP-1 et du GIP : c'est le cas du sémaglutide (Wegovy®) ou du tirzépate (Mounjaro®) par exemple.

Annexes

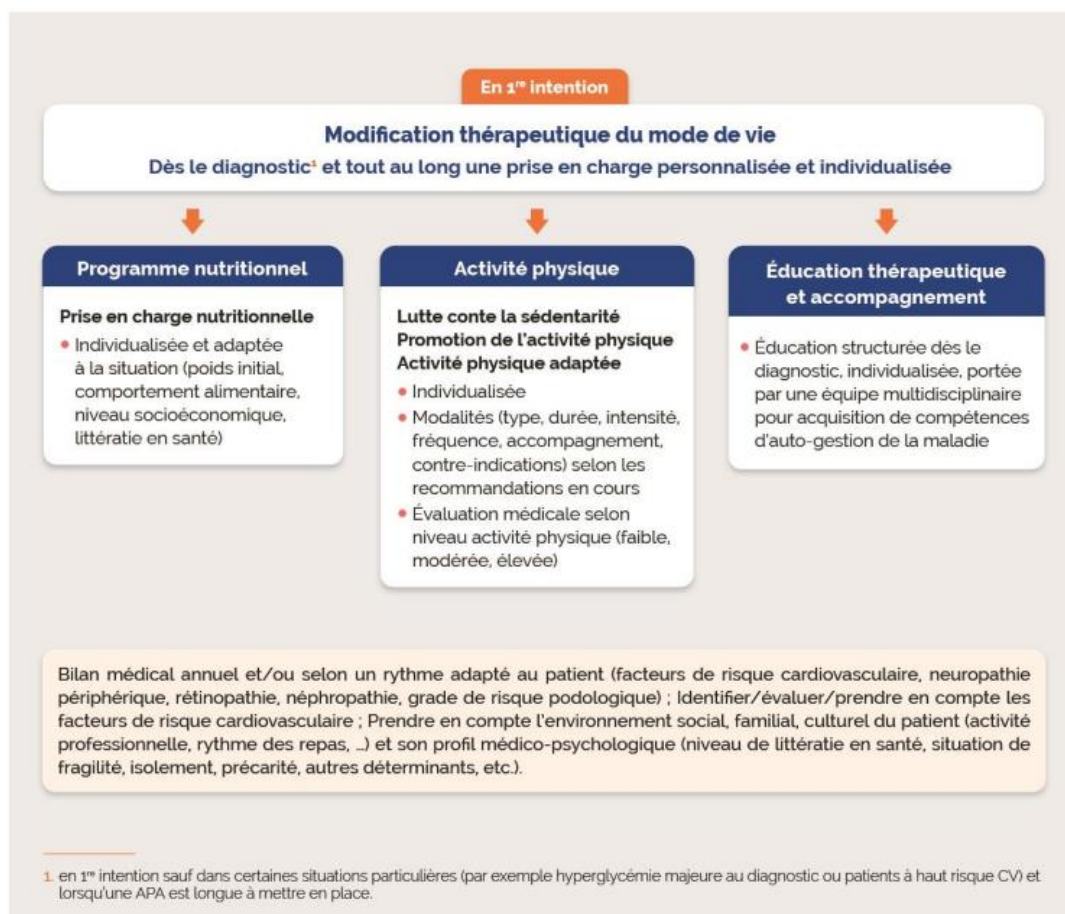
Annexe 1 : Taux d'hémoglobine glyquée selon le profil du patient [17]

	Profil du patient	HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 %
	DT2 avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans)	≤ 8 %
	DT2 avec des complications macrovasculaires évoluées	
	DT2 ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	
Personnes âgées	Dites « vigoureuses », dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades » dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	≤ 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédent de complications macrovasculaires	Considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique et accident vasculaire cérébral récent (<6 mois)	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)/maladie rénale chronique (MRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en postprandial à 2 heures

Annexe 2 : Prise en charge non médicamenteuse du diabète de type 2 [33]

Diabète DT2 : prise en charge non médicamenteuse

Modification thérapeutique du mode de vie



Annexe 3 : Tableau comparatif des thérapeutiques disponibles pour le traitement du diabète de type 2. [33]

Aide au choix d'un traitement antidiabétique hypoglycémiant

Aide au choix d'un traitement antidiabétique hypoglycémiant	Tenir compte du profil du patient (situation, préférences, acceptabilité) et des caractéristiques de l'antidiabétique envisagé (efficacité sur le taux d'HbA1c, efficacité sur les complications cardiovasculaires et/ou rénales, risque d'hypoglycémie, effet sur le poids, effets indésirables, modalités d'administration, etc.) lors du choix d'une classe thérapeutique déterminée					
	Tout au long de la prise en charge, de manière régulière et à chaque changement de traitement, il est nécessaire de reconsidérer le maintien ou l'arrêt de la stratégie médicamenteuse (efficacité, tolérance, préférences du patient) et d'assurer l'accompagnement thérapeutique du patient, sa connaissance, et son adhésion					
	Metformine	iSGLT2	αGLP-1	iDPP4	SULF/Glinide	Insuline
Efficacité sur HbA1c	++	+	+++	+	+++	++++
Effets protecteurs cardiovasculaires	↔ à + (IDM non fatal)	Bénéfices ++ (Selon molécules)	++ (Selon molécules)	↔	↔	↔
Risque d'hypoglycémie	-	-	-	-	++	+++ (Selon « rapidité »)
Effets sur la fonction rénale	↔	+++ (selon molécules) (Baisse initiale et temporaire du DFG)	+ Selon molécules			
Effets sur le poids	↔	↓	↓↓	↔	↑	↑↑
Effets indésirables	Digestifs	Infections urinaires Infections génitales	Digestifs	Digestifs	Hypoglycémies Prise de poids	Hypoglycémies Prise de poids Réaction au site d'injection
Point de vigilance selon RCP ¹	- Acidose lactique en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale aigue et défaillance circulatoire, - Carence vit B12	- Hépatocytose (antécédent et suivi) - Déplétion volémique / hypotension (à surveiller) - Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) <u>Autres (rare) :</u> - Amputations des membres inférieurs	- Accélération du rythme cardiaque, - Aggravation des rétinopathies sévères - Pancréatite aigüe <u>Autres (rare) :</u> - Obstruction intestinale, - Lithase biliaire et cholécystite	- Pancréatite aigüe - Angioedème - Toxidermie	- Hypoglycémies sévères <u>Autres (rare) :</u> - Interactions médicamenteuses - Syndrome coronarien aigüe	Hypoglycémies sévères
Modalités d'administration	Voie orale	Voie orale	Injection sous cutanée	Voie orale	Voie orale	Injection sous cutanée

1. Voir résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour détails et fréquence

Avec : + faible ; ++ modéré/intermédiaire ; +++ fort/élevé ; ↑ augmentation ; ↓ baisse ; ↔ neutre

Ce document présente les points essentiels de la publication : Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Méthode, mai 2024

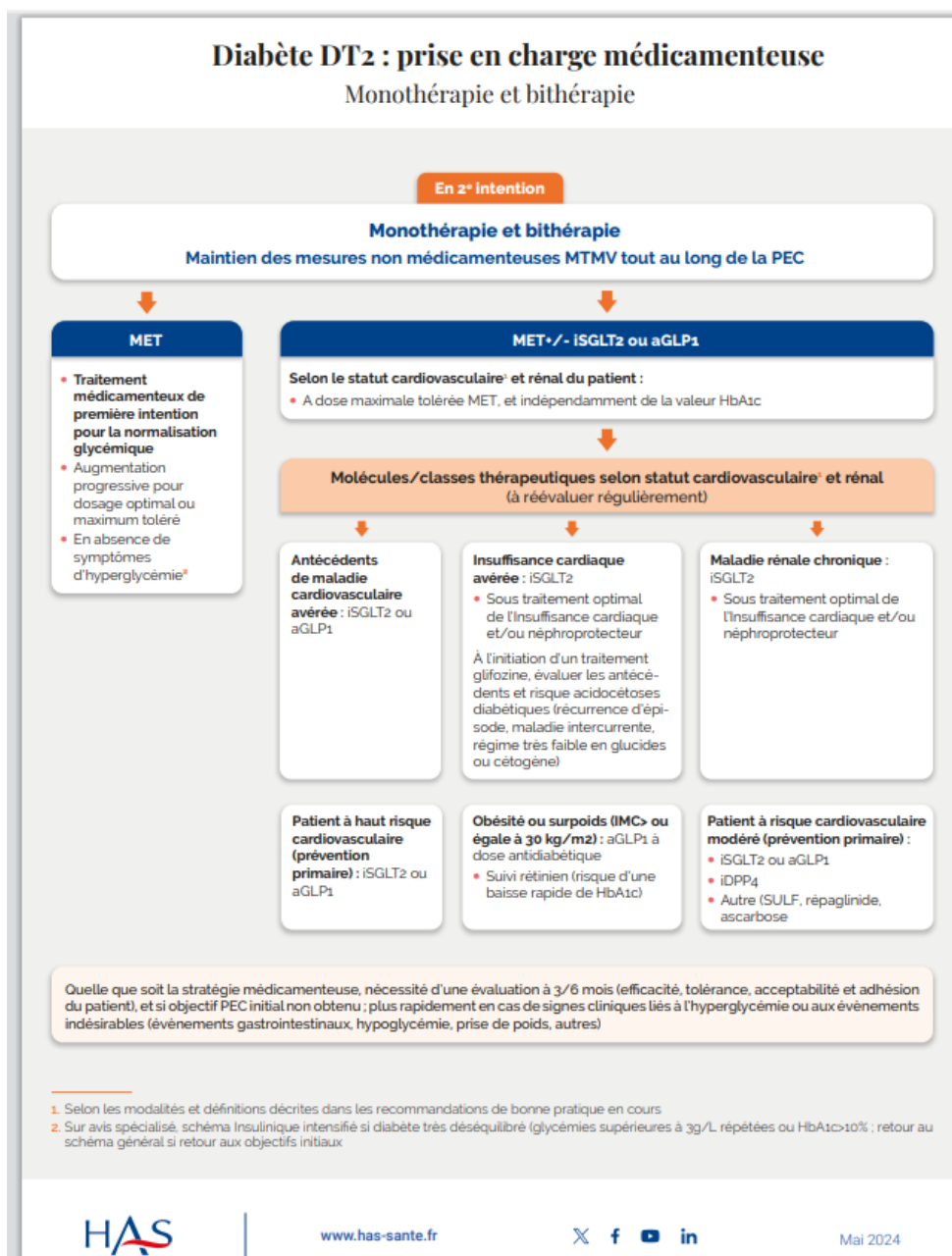
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

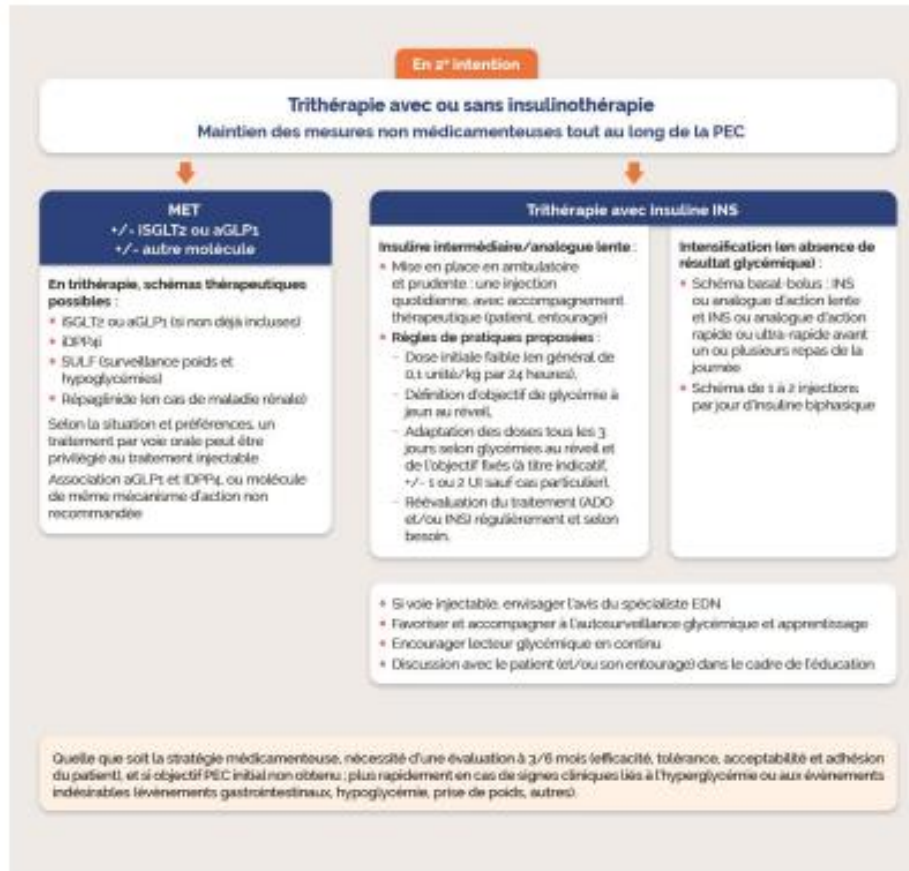
© Haute Autorité de santé - mai 2024

Annexe 4 : Prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 [33]



Diabète DT2 : prise en charge médicamenteuse

Trithérapie avec ou sans insulinothérapie



Eléments à considérer pour le choix du traitement médicamenteux :

- Situation du patient et comorbidités : (présence ou non de pathologies cardiovasculaires et/ou rénales, facteurs de risques cardiovasculaires, de surpoids ou d'obésité)
- Efficacité des traitements en termes de réponse métabolique et de protection cardiovasculaires et rénale ;
- Contre-indications,
- Préférences et besoins individuels du patient,
- Risques liés à la polymédication ;
- Exigences en matière de surveillance,

Annexe 5 : Formulaire de prise en charge des analogues du GLP 1 [93]



Volet 1 à adresser au service médical, sous enveloppe, à l'attention de « M. le Médecin-conseil »

Formulaire d'accompagnement à la prescription

Dulaglutide (Trulicity®)/Liraglutide (Victoza®)

Article 62 de la convention médicale approuvée par arrêté du 20 juin 2014 paru au Journal officiel du 21 juin

Articles L. 262-19-1 et R. 262-45 du code de la sécurité sociale

Arrêté du 10 janvier 2025

Personne bénéficiaire de la prescription du médicament

Nom et prénom

Numéro d'immatriculation

Date de naissance

Nom et numéro du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et numéro de l'organisme conventionné (pour les non-salariés)

Critères à renseigner

Le patient est-il âgé de 10 ans ou plus ?

☐ OUI ☐ NON

Le patient est-il atteint d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par un régime alimentaire et l'activité physique ?

☐ OUI ☐ NON

Le dulaglutide (Trulicity®)/liraglutide (Victoza®) est-il prescrit dans l'une des situations suivantes :

- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète,

☐ OUI ☐ NON

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.

☐ OUI ☐ NON

Identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

Nom et prénom :

Identifiant :

Numéro RPPS :

Raison sociale :

Adresse :

Numéro de structure :

(AR, FINESS ou SIRET)

Justificatif

Je soussigné _____, après avoir renseigné le formulaire d'accompagnement à la prescription, atteste que

☐ Je prescris le médicament dans les indications de son autorisation de mise sur le marché.

☐ Je prescris le médicament en dehors des indications de son autorisation de mise sur le marché. Mon patient ne bénéficiera pas d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

Date

Signature

Cachet du prescripteur

Annexe 6 : Tableau de gestion des effets indésirables [94]

Recommandations pour minimiser l'apparition/la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux lors du début du traitement par GLP-1 RA
Recommandations générales
Respecter les directives de la fiche technique concernant la posologie et le mode d'administration
Améliorer les habitudes alimentaires - Mangez lentement - Mangez seulement si vous avez vraiment faim - Mangez des portions plus petites - Évitez de vous allonger après avoir pris un repas - Arrêtez de manger en cas de sensation de satiété - Augmenter la fréquence des repas - Évitez de boire avec une paille - Mangez sans distractions et savourez la nourriture - Essayez de ne pas être trop actif après avoir mangé - Évitez de manger trop près de l'heure du coucher
Adaptez la composition des aliments à vos besoins - Choisissez des aliments faciles à digérer, des régimes pauvres en graisses (concentrez-vous sur les aliments fades) - Utiliser un four, une plaque de cuisson ou un appareil à ébullition - Augmentez votre consommation de liquide, en particulier de boissons claires et fraîches (en petites gorgées), mais pas au point de vous sentir trop rassasié - Aliments sains contenant de l'eau (soupes, yaourt liquide, gélatine et autres) - Évitez les repas sucrés - Évitez les vinaigrettes, les aliments épicés, les conserves, les sauces qui ne sont pas faites maison
Prenez l'air et faites de l'exercice léger
Tenez un journal alimentaire, car il peut être utile d'identifier les aliments ou les horaires des repas qui aggravent la situation

Annexe 7 : Recommandations pour soulager les effets secondaires gastro-intestinaux. [94]

Recommandations supplémentaires pour les patients souffrant de nausées
À condition que 30 minutes se soient écoulées depuis la dernière dose de GLP-1 RA, mangez des aliments capables de soulager les symptômes de nausées, tels que des craquelins, des pommes, de la menthe, racine de gingembre ou boissons à base de gingembre
Évitez les odeurs fortes
Recommandations supplémentaires pour les patients souffrant de vomissements
Soyez particulièrement prudent avec l'hydratation
Mangez de plus petites quantités de nourriture lors de repas plus fréquents
Recommandations supplémentaires pour les patients souffrant de diarrhée
Hydratation généreuse, par exemple avec de l'eau, du citron et une cuillère à café de bicarbonate
Évitez les boissons isotoniques destinées à être utilisées dans le cadre d'activités sportives
Évitez les produits laitiers, les jus ou repas laxatifs, le café, les boissons alcoolisées, les boissons gazeuses, les aliments très froids ou très chauds, les produits contenant des édulcorants se terminant par "ol" (sorbitol, mannitol, xylitol, maltitol), y compris les bonbons et les chewing-gums
Évitez (ou réduisez temporairement votre consommation) d'aliments à haute teneur en fibres* tels que les céréales et les produits à base de graines, tels que les céréales, les noix, les graines, le riz, l'orge, pain complet ou produits de boulangerie légumes tels que artichauts, asperges, haricots, chou, chou-fleur, ail et sels d'ail, lentilles, champignons, oignons, snap au sucre, pois des neiges fruits écorchés, pommes, abricots, mûres, cerises, mangues, nectarines, poires, prunes
Mangez du bouillon de poulet, du riz, des carottes, des fruits très mûrs sans peau
Recommandations supplémentaires pour les patients souffrant de constipation
Assurez-vous que la quantité de fibres dans votre alimentation est adéquate
Augmenter l'activité physique
Assurez-vous que votre alimentation est saine et équilibrée
Buvez de généreuses quantités d'eau (ou d'autres liquides sans sucre)
Recommandations supplémentaires lorsque la PR GLP-1 est inhabituellement grave ou/et persistante
En cas de persistance de nausées et/ou de vomissements, évitez les boissons pendant les repas, prenez-les plutôt entre 30 et 60 min avant et/ou après les repas
Si des nausées, des vomissements, de la diarrhée et/ou de la constipation persistent malgré le respect de toutes les directives décrites ci-dessus, informez-en le professionnel de la santé dès que possible
* Augmentez progressivement la quantité de fibres absorbées une fois que les symptômes s'améliorent. HCP, prestataire de soins de santé.

Bibliographie

1. RODIER M, Définition et classification du diabète, Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique -2001 - vol.25 -n°2 P91 à 93 disponible sur <https://studylibfr.com/doc/879937/d%C3%A9finition-et-classification-du-diab%C3%A8te>. (consulté le 03/01/2025)
2. Ameli. Qu'est-ce que le diabète ? disponible sur <https://www.ameli.fr/artois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/definition> (consulté le 29/03/2025)
3. Organisation mondiale de la santé, OMS. disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (consulté le 29/03/2025)
4. Qu'est ce que le diabète disponible sur <https://www.diabete.qc.ca/le-diabete/informations-sur-le-diabete/quest-ce-que-le-diabete/> (consulté le 28/04/2025)
5. Fédération française des diabétiques, chiffres du diabète en France disponible sur <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france> (consulté le 28/04/2025)
6. Santé publique France, Le diabète en France continue de progresser disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/le-diabete-en-france-continue-de-progresser> (consulté le 12/04/2025)
7. Fédération française des diabétiques, les risques du diabète disponible sur <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques> (consulté le 25/04/2025)
8. Ameli, Surpoids et Obésité de l'adulte disponible sur <https://www.ameli.fr/artois/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques> (consulté le 26/04/2025)
9. J-M Oppert, Chapitre 1 -Définitions, Editor(s) : Jean-Michel Lecerf, Karine Clément, Sébastien Czernichow, Martine Laville, Jean-Michel Oppert, François Pattou, Olivier Ziegler, Les obésités, Elsevier Masson, 2021, P 3-6, ISBN 9782284767531
10. Assistant publique des hôpitaux de Paris, un dérèglement du microbiote est associé à la formation d'une molécule favorisant le diabète de type 2, disponible sur <https://www.aphp.fr/contenu/un-dereglement-du-microbiote-est-associe-la-formation-dune-molecule-favorisant-le-diabete-de> (consulté le 28/04/2025)
11. Sandrine Auger, Jean-Marc Chatel, Rôle de la dysbiose du microbiote intestinal dans les maladies métaboliques, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 19, Issue 2, 2025, Pages 161-165, ISSN 1957-2557.
12. Jean-Michel Lecerf, Patrice D. Cani, De la symbiose à la dysfonction métabolique, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 16, Issue 2, 2022, Pages 114-120, ISSN 1957-2557
13. Professeur Martine DUCLOS ; Sport, santé, activité physique, sédentarité : de quoi parle-t-on ? disponible sur <https://om2s-hdf.com/wp-content/uploads/lettre-sport-sante-activite-physique-sedentarite-duclos.pdf> (consulté le 20/03/2024)
14. Fédération française des diabétiques, Tabac et diabète disponible sur <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques/tabac-et-diabete> (consulté le 28/04/2025)
15. Jean-François Thébaut, Audrey Namur, Laura Phirmis, Delphine Attal, Vincent Durlach, Jean-François Gautier, Claude Chaumeil, Bastien Roux, Diabète et tabagisme : la Fédération française des diabétiques met en lumière ce facteur de risque méconnu, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 17, Issue 2, 2023, Pages 141-146, ISSN 1957-2557
16. Fédération française des diabétiques, Hypertension et diabète disponible sur <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques/hypertension-diabete> (consulté le 25/04/2025)
17. HAS, Parcours de soins du patient adulte vivant avec un diabète de type 2, Guide HAS, 26 juin 2025 disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-07/parcours_de_soins_du_patient_adulte_vivant_avec_un_diabete_de_type_2_-

18. Ameli, Causes et facteurs favorisant du diabète disponible sur : <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/causes-facteurs-favorisants> (consulté le 20/03/2024)
19. G. Seematter, R. Chioléro, L. Tappy, Métabolisme du glucose en situation physiologique, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 28, Issue 5, 2009, Pages e175-e180, ISSN 0750-7658.
20. M. Bastin, F. Andreelli, Chapitre 38 - Insulinorésistance, Editor(s): Jean-Michel Lecerf, Karine Clément, Sébastien Czernichow, Martine Laville, Jean-Michel Oppert, François Pattou, Olivier Ziegler, Les Obésités, Elsevier Masson, 2021, Pages 203-207, ISBN 9782294767531.
21. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20 Suppl 1:5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
22. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiological Reviews. 2007 Oct;87(4):1409-39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
23. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. Physiological Reviews. 2015 Apr;95(2):513-48. doi: 10.1152/physrev.00013.2014.
24. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019 Dec;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
25. Sudoscan disponible sur <https://www.sudoscan.com/fr/therapeutic-areas/sudoscan-and-diabetes/> (consulté le 20/04/2025)
26. Édouard Fougere, La rétinopathie diabétique, Actualités Pharmaceutiques, Volume 59, Issue 592, 2020, Pages 57-58, ISSN 0515-3700
27. Fédération française des diabétiques., néphropathie diabétique : une complication rénale fréquente du diabète disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/nephropathie> (consulté le 08/04/2025)
28. Fougere Edouard. La néphropathie diabétique. Actualités pharmaceutiques Volume 59 Issue 594 P55-56 Mars 2020, ISSN 0515-3700.
29. Ameli. Complications du diabète : les fondamentaux disponible sur : <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-symptomes-evolution/complications-fondamentaux> (consulté le 12/04/2025)
30. Édouard Fougere, Le pied diabétique, Actualités Pharmaceutiques, Volume 58, Issue 588, 2019, Pages 57-58, ISSN 0515-3700.
31. Dr DenialRoss, A quoi ressemblent les ulcères diabétiques : guide visuel et symptômes. 10 juillet 2025 disponible sur <https://diabetesdietfordiabetic.com/fr/a-quoi-ressemblent-les-ulceres-diabetiques/> (consulté le 23/08/2025).
32. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. JAMA. 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578.
33. HAS, Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2, 06 juin 2024 disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2 (consulté le 25/06/2025).
34. Ameli. Diabète : les analyses de sang et d'urine disponible sur <https://www.ameli.fr/atois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/analyses-sang-urines> (consulté le 30/04/2025)
35. M. Zendjabil, L'hémoglobine glyquée : indication, interprétation et limites, Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 73, Issue 5, 2015, Pages 336-339, ISSN 0003-4509.

36. Louis Monnier, Claude Colette, La glycémie postprandiale : du normal au pathologique**Conférence donnée dans le cadre de la 48e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique, le vendredi 25 janvier 2008., Cahiers de Nutrition et de Diététique, Volume 43, Issue 4, 2008, Pages 180-185, ISSN 0007-9960.
37. Ameli, Les complications du diabète au niveau des yeux disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-symptomes-evolution/complications-yeux-diabete> (consulté le 10/05/2025).
38. Fédération Française des diabétiques, Rétinopathie disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/retinopathie> (consulté le 05/05/2025)
39. Ameli, Le suivi des pieds du diabétique disponible sur : <https://www.ameli.fr/artois/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/suivi-pieds> (consulté le 05/05/2025)
40. Sophie Galinat, Le pied diabétique : état des lieux, prévention et prise en charge, Actualités Pharmaceutiques, Volume 64, Issue 644, Supplément, 2025, Pages 14-17, ISSN 0515-3700
41. Assurance maladie Dépistage et prise en charge préventive des complications podologiques chez le patient diabétique disponible sur https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/2024085_Memo_Podologie_MAJ%20Avril 2024_V2%20BDSTDC.pdf (consulté le 18/08/2025)
42. Fédération Française des diabétiques, diabèteLAB, Prendre soin de ses pieds un peu chaque jour disponible sur : <https://diabetelab.federationdesdiabetiques.org/pied-diabetique/> (consulté le 05/05/2025)
43. B. Vergès, Évaluation du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 et prescription d'une activité physique, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 4, Issue 2, 2010, Pages 131-137, ISSN 1957-2557
44. Patrice Darmon, Marion Meras, Nathalie Masseboeuf, Anne-Sophie Boureau, Bernard Bauduceau, Les traitements non médicamenteux du diabète des personnes âgées: Diabetes in older adults: non-pharmacological management, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 17, Issue 8, Supplément 1, 2023, Pages 8S83-8S89, ISSN 1957-2557.
45. Haute Autorité de Santé. Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2 - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022 disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303025/fr/chirurgie-metabolique-traitement-chirurgical-du-diabete-de-type-2-rapport-d-evaluation (consulté le 10/05/2025)
46. Françoise Marre-Fournier, Le programme national nutrition santé 4, une (r)évolution dans nos assiettes, Actualités Pharmaceutiques, Volume 60, Issue 602, 2021, Pages 18-22, ISSN 0515-3700.
47. Caroline Battu, La prise en charge nutritionnelle d'un adulte atteint de diabète de type 2, Actualités Pharmaceutiques, Volume 53, Issue 533, 2014, Pages 57-60, ISSN 0515-3700.
48. Édouard Fougere, Alimentation et diabète, Actualités Pharmaceutiques, Volume 60, Issue 602, 2021, Pages 57-58, ISSN 0515-3700.
49. Manger bouger, les recommandations alimentaires chez l'adulte disponible sur <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/a-tout-age-et-a-chaque-etape-de-la-vie/les-recommandations-alimentaires-pour-les-adultes> (consulté le 20/08/2025)
50. J. Abdul-Kader, G. Airagnes, S. D'almeida, F. Limosin, A.-L. Le Faou, Les outils du sevrage tabagique en 2018, Revue de Pneumologie Clinique, Volume 74, Issue 3, 2018, Pages 160-169, ISSN 0761-8417.
51. Jean-Louis Schlienger, Chapitre 16 - Arrêt du tabac, Editor(s): Jean-Louis Schlienger, Dietetique en Pratique Medicale Courante (Troisième Édition), Elsevier Masson, 2020, Pages 199-202, ISBN 9782294769764.
52. Blandine Tramunt, Vincent Durlach, Sevrage tabagique et diabète : quels bénéfices pour quels risques?, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 17, Issue 2, 2023, Pages 125-131, ISSN 1957-2557.

53. e-vidal, Glucophage 1000mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/glucophage_1000_mg_cp_pellic_sec-7617.html(consulté le 01 juin 2025)
54. e-vidal, Amarel 2 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/amarel_2_mg_cp-744.html(consulté le 01 juin 2025)
55. e-vidal, Novonorm 2 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/novonorm_2_mg_cp-12034.html(consulté le 01 juin 2025)
56. e-vidal, Diamicron 60 mg https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/diamicron_60_mg_cp_sec_lm-97833.html(consulté le 01 juin 2025)
57. e-vidal, Januvia 100 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/januvia_100_mg_cp_pellic-79132.html (consulté le 01 juin 2025)
58. e-vidal, Galvus 50 mg : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/galvus_50_mg_cp-82757.html#composition (consulté le 01 juin 2025)
59. e-vidal, Onglyza 5 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/onglyza_5_mg_cp_pellic-95937.html (consulté le 01 juin 2025)
60. e-vidal, Forxiga 10 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/forxiga_10_mg_cp_pellic-123958.html (consulté le 01 juin 2025)
61. e-vidal, Jardiance 25 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/jardiance_25_mg_cp_pellic-144140.html(consulté le 01 juin 2025)
62. e-vidal, Invokana 300 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/invokana_300_mg_cp_pellic-136122.html (consulté le 01 juin 2025)
63. E-vidal Glucor 100 mg disponible sur https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/glucor_100_mg_cp_sec-7618.html (consulté le 22 juin 2025)
64. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 12;10:155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
65. Michael A. Nauck, Daniel R. Quast, Jakob Wefers, Juris J. Meier, GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art, *Molecular Metabolism*, Volume 46, 2021,101102, ISSN 2212-8778.
66. E-vidal, Victoza 6 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/victoza_6_mg_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-94254.html (consulté le 16 juin 2025)
67. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Jun;55(6):657-72. doi: 10.1007/s40262-015-0343-6.
68. E-vidal, Ozempic 1 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ozempic_1_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-199131.html (consulté le 16 juin 2025)
69. Lee TS, Park EJ, Choi M, Oh HS, An Y, Kim T, Kim TH, Shin BS, Shin S. Novel LC6MS/MS analysis of the GLP-1 analog sémaglutide with its application to pharmacokinetics and brain distribution studies in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2023 Apr 15 ; 1221 :123688. Doi : 10.1016/j.jchromb.2023.123688.
70. E-vidal, Trulicity 1,5 mg disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/trulicity_1_5_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-149847.html (consulté le 16 juin 2025)
71. Kugler AJ, Thiman ML. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 May 9;11:187-197. doi: 10.2147/DMSO.S134960.
72. Smits MM, Van Raalte DH. Corrigendum: Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 10;12:786732. doi: 10.3389/fendo.2021.786732. Erratum for: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 07;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.645563.
73. Larger É. Un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) administré par voie orale - Une nouveauté dans le traitement du diabète de type 2 [An orally administered glucagon-like

- peptide 1 (GLP-1) analogue: A landmark in the treatment of type 2 diabetes]. *Med Sci (Paris)*. 2021 Jan;37(1):53-58. French. doi: 10.1051/medsci/2020261.
74. DEMARTI Charlotte. Un premier analogue du GLP-1 par voie orale fait ses preuves. *Le quotidien du pharmacien*. 02/05/2025 disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/un-premier-analogue-du-glp-1-par-voie-orale-fait-ses-preuves>.
 75. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB ; Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *New England Journal of Medicine*, Volume 375, numéro 4, P 311-322, 2016, Doi :10.1056/NEJMoa1603827.
 76. Botros FT, Gerstein HC, Malik R, Nicolay C, Hoover A, Turfanda I, Colhoun HM, Shaw JE. Dulaglutide and Kidney Function-Related Outcomes in Type 2 Diabetes: A REWIND Post Hoc Analysis. *Diabetes Care*. 2023 Aug 1;46(8):1524-1530. doi: 10.2337/dc23-0231.
 77. Strain WD, Frenkel O, James MA, Leiter LA, Rasmussen S, Rothwell PM, Sejersten Ripa M, Truelsen TC, Husain M. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022 Sep;53(9):2749-2757. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037775.
 78. Khan AB, Shah A, Ahmad S, Khan MI, Amir A. Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Cureus*. 2023 May 6;15(5):e38630. doi: 10.7759/cureus.38630.
 79. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Acute pancreatitis due to different semaglutide regimens: An updated meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2024 Mar;71(3):124-132. doi: 10.1016/j.endien.2024.03.012.
 80. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Sep;45 Suppl 1(Suppl 1):43-60. doi: 10.1111/jcpt.13225.
 81. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 Mg of Liraglutide in Weight Managemen. *N Engl J Med* (2015) 373:11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
 82. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB. Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* (2019) 42:1912–20. doi: 10.2337/dc19-0415.
 83. Stewart G. Albert, Emily M. Wood, Vaishaliben Ahir, Glucagon-like peptide 1-receptor agonists and A1c: Good for the heart but less so for the eyes?, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 17, Issue 1, 2023, 102696, ISSN 1871-4021.
 84. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Nov;32(8):776-790. doi: 10.1002/dmrr.2810.
 85. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, Malik R, Bethel MA, Cox DA. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):765-773. doi: 10.2337/dc20-1473.
 86. Verma S, Fainberg U, Husain M, Rasmussen S, Rydén L, Ripa MS, Buse JB. Applying REWIND cardiovascular disease criteria to SUSTAIN 6 and PIONEER 6: An exploratory analysis of cardiovascular outcomes with sémaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jul;23(7):1677-1680. doi: 10.1111/dom.14360.
 87. J.R. Barrientos-AVALOS, E.C. Morel-Cerda, F.A. Félix-Tellez, B.E. Vidrio-Huerta, A.R. Aceves-Ayala, A.R. Flores-Rendon, J.A. Velarde-Ruiz Velasco, Gastrointestinal adverse effects of old and new antidiabetics : How do we del with them in real life ?, *Revista de Gastroenterologia de Mexico (English Edition)*, Volume 89, Issue 4, 2024, Pages 521-532, ISSN 2255-534x.

88. Branch KRH, Dagenais GR, Avezum A, Basile J, Conget I, Cushman WC, Jansky P, Lakshmanan M, Lanas F, Leiter LA, Pais P, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Ryden L, Shaw JE, Sheu WHH, Temelkova-Kurktschiev T, Bethel MA, Gerstein HC, Chinthanie R, Probstfield JL. Dulaglutide and cardiovascular and heart failure outcomes in patients with and without heart failure: a post-hoc analysis from the REWIND randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 Oct;24(10):1805-1812. doi: 10.1002/ejhf.2670.
89. Légifrance, Loi n ° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé e aux territoires disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT00002087947> (consulté le 16/05/2025)
90. Ordre national des pharmaciens, la loi HPST c'est le moment d'en parler 03/05/2012 disponible sur <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-communiqués-de-presse/la-loi-hpst-c-est-le-moment-d-en-parler#:~:text=La%20loi%20%22%20H%C3%B4pital%2C%20Patients%2C%20Sant%C3%A9%20et%20Territoires,et%20une%20organisation%20diff%C3%A9rente%20au%20sein%20de%20l%27officine.> (consulté le 16/05/2025)
91. S. Bedhomme, B.Roche, M. Ramin, I. Tauveron, B. Vennat, Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 6, Issue 5, 2012, Pages 435-440, ISSN 1957-2557.
92. ANSM Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues du GLP-1 <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-GLP-1> (consulté le 20 juin 2025)
93. Ameli Antidiabétiques : accompagnement à la prescription <https://www.ameli.fr/artois/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/accompagnement-prescription> (consulté le 20 juin 2025)
94. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, García-de-Lucas MD, Núñez J, Obaya JC, Soler MJ, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(1):145. <https://doi.org/10.3390/jcm12010145>
95. Muriel Drouard, La chaîne du froid et ses médicaments, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 62, Issue 631, Supplément, 2023, Pages 15-18, ISSN 0515-3700.
96. Pascal HALLOUËT, Jérôme EGGERS, Evelyne MALAQUIN-PAVAN, 44 - Injection sous-cutanée, Editor(s): Pascal HALLOUËT, Jérôme EGGERS, Evelyne MALAQUIN-PAVAN, *Fiches de soins infirmiers (5ème édition)*, Elsevier Masson, 2015, Pages 354-359, ISBN 9782294743344.
97. DASTRI disponible sur <https://www.dastri.fr/informer-les-patients/> (consulté le 25 juin 2025)
98. Fédération Française des diabétiques. Comment gérer mes déchets d'activités de soins à risques infectieux avec ou sans électronique (DASRI et e-DASRI) ? disponible sur <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/traitements/dechets-de-soins> (consulté le 25 juin 2025)
99. Manuels d'utilisation du Trulicity disponible sur <https://www.lilly.com/fr/assets/nos-medicaments/liste-medicaments/pdf/trulicity/trulicity-0-75mg-1-5mg-manuel.pdf> (consulté le 16/06/2025)
100. Brochure d'information à destination des patients du stylo d'Ozempic disponible sur https://www.novonordisk.fr/content/dam/nncorp/fr/fr/our-products/documents/ozempic/HD_25_01_OZE_Brochure%20Modalit%C3%A9%20d%27utilisation.pdf (consulté le 16/06/2025)
101. Brochure d'information à destination des patients du stylo de Victoza disponible sur https://www.novonordisk.fr/content/dam/nncorp/fr/fr/our-products/documents/victoza/VIC_Brochure%20Bon%20Usage_MAJ%202022.pdf (consulté le 16/06/2025)
102. Hadrien Vuillet-A-Ciles, Jean Michel Mrozovski, Le rôle du pharmacien dans l'observance, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 58, Issue 586, 2019, Pages 32-35,ISSN 0515-3700.

103. Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Zerem Malkočević D, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol*. 2023 May 14;29(18):2747-2763. doi: 10.3748/wjg.v29.i18.2747.
104. Ameli, Quel est le meilleur test pour le suivi de mon diabète ? disponible sur https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5130/document/choix-test-suivi-diabete_assurance-maladie.pdf (consulté le 25 juin 2025).
105. Marion Torossian Vernière, Diabète et autosurveillance glycémique, *Revue Francophone d'Orthoptie*, Volume 5, Issue 3, 2012, Pages 117-120, ISSN 1876-2204.
106. C. Creuzot-Garcher, L'optimisation du dépistage de la rétinopathie diabétique face à la pénurie d'ophtalmologistes, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 12, Issue 7, 2018, Pages 589-594, ISSN 1957-2557.
107. Sébastien Faure, Mary Meliani-Pohu, Angélique Marzellier, Hélène Caillemet, Hélène LerivÉrend, L'automesure tensionnelle, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 52, Issue 522, 2013, Pages 27-32, ISSN 0515-3700.
108. Audrey Poutier, Cindy Ung, Sophie Delhumeau, Yasmina Hamidi, Le rôle du pharmacien dans la prévention de l'obésité, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 56, Issue 566, 2017, Pages 25-29, ISSN 0515-3700.
109. Johnny Roth, Rôle de l'équipe officinale face au diabète de type 2 et ses complications, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 64, Issue 647, Supplément, 2025, Pages 18-20, ISSN 0515-3700.
110. Dieudonné Muhumuza, Rafaella Coiquaud, Coline Lechaux-Clément, Vincent Loubrieu, Le pharmacien en première ligne pour accompagner les fumeurs vers le sevrage tabagique, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 60, Issue 610, 2021, Pages 22-27, ISSN 0515-3700.

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : RICOUART

Prénom : Marion

Titre de la thèse : Place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et rôle du pharmacien.

Mots-clés : Analogues du GLP-1 / Diabète de type 2 / Rôle du pharmacien / Accompagnement du patient diabétique / conseils hygiéno-diététiques.

Résumé : Le diabète de type 2 est une maladie chronique évolutive qui touche de plus en plus de patients dans le monde et particulièrement en France. Cette pathologie est la source de nombreuses complications pour le patient. Plusieurs traitements existent et les recommandations évoluent au fil des années. Les analogues du GLP-1 représentent une option thérapeutique largement utilisée depuis quelques années. Le pharmacien représente un acteur de santé majeur pour le patient, grâce à son accessibilité et sa proximité, dans la gestion de son diabète. Les conseils hygiéno-diététiques et les conseils sur l'utilisation et la gestion des effets secondaires des analogues du GLP-1 prodigués par le pharmacien d'officine sont indispensables pour limiter la survenue de complications du diabète.

Membres du jury :

Président : Monsieur DECAUDIN Bertrand, Professeur des Universités - Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur(s) : Monsieur SIMON Nicolas, Professeur des Universités - Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur BEGHIN François, Docteur en pharmacie, titulaire, Montigny en Gohelle.