

LE DIABETE SUCRE

DIAGNOSTIC ETIOPATHOGENIE CLASSIFICATION ET TRAITEMENT

I/DEFINITION

Le diabète sucré se définit par une élévation anormale et chronique de la glycémie liée à un trouble métabolique chronique commun à tous les types de diabète sucré, mais de mécanismes physiopathologiques très différents attribuable à une altération de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux.

Cette hyperglycémie chronique s'accompagne de complications apparaissant au long cours touchant de nombreux organes, particulièrement l'œil, le rein, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

Le terme de « prédiabète » désigne une anomalie de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou une anomalie de l'hémoglobine glyquée, lesquelles exposent les personnes à un risque élevé de diabète et de complications liées à la maladie.

II/EPIDEMIOLOGIE :

Les dernières données publiées dans la 9e édition de l'Atlas du diabète de la FID (IDF 2019) montrent que 463 millions d'adultes vivent actuellement avec le diabète.

Environ 10% de toutes les personnes atteintes de diabète souffrent de diabète de type 1 survenant essentiellement chez l'enfant et l'adolescent

Le diabète de type 2 est le type de diabète le plus courant, représentant environ 90% de tous les cas de diabète touchant l'adulte mais également de plus en plus les enfants du fait de l'épidémie de l'obésité

Le diabète de type 2 (DT 2) est aujourd'hui le grand enjeu de santé publique de par sa fréquence mais aussi par son risque évolutif (complications rénales et cardiovasculaires) beaucoup plus réel que celui attaché au diabète de type 1 (DT 1)

III/CRITERES DIAGNOSTIQUES ADA /OMS

En 1997, la Société américaine de diabétologie (ADA) a proposé de nouveaux critères diagnostiques basés sur des valeurs glycémiques comme la glycémie à jeun ou après prise de glucose (test de tolérance au glucose – TTG) qui ont été adoptés par l'OMS et les sociétés savantes (SFD, EASD etc.)

En 2010, l'hémoglobine glyquée a été approuvée comme outil diagnostique pour le diabète et le prédiabète

Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies microvasculaires, la rétinopathie en particulier

1/Critères diagnostiques du diabète

1. Glycémie plasmatique à jeun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) ou
2. Glycémie plasmatique ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) 2 heures après la prise de 75 g de glucose (TTG) ou
3. Présence des symptômes classiques d'hyperglycémie avec une glycémie à n'importe quel moment de la journée ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ou
4. HbA1c $\geq 6,5\%$. Le test doit être effectué par un laboratoire utilisant une méthode certifiée NGSP et standardisée au DCCT (NGSP : National glycohemoglobin standardisation program ; DCCT : Diabète control and complication trial)

Le diagnostic doit être confirmé par une deuxième analyse, par l'une des quatre possibilités citées à confirmer par une.

Ceci est particulièrement important pour les personnes asymptomatiques.

Une hyperglycémie découverte dans le cadre d'une maladie infectieuse sévère, d'un traumatisme, d'un épisode cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC) ou d'autres facteurs de stress peut être transitoire et n'est pas considéré comme un diabète sucré.

2/Critères pour le diagnostic du prédiabète

1. Glycémie plasmatique à jeun entre 100-125 mg/dl (5,6 et 6,9 mmol/l) ou
2. Test de tolérance au glucose 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) ou
3. HbA1c 5,7-6,4%

3/ Place de l'HGPO

L'hyperglycémie provoquée orale (après absorption de 75 g de glucose) doit devenir exceptionnelle. Elle est inutile chaque fois que la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l puisqu'il s'agit d'un authentique diabète.

L'HGPO garde une place très limitée dans les situations difficiles à interpréter :

- élévation de la glycémie tout en restant inférieure à 1,26 g/l en l'absence de contexte d'insuline-résistance métabolique
- glycémie à jeun normale mais glycémie post prandiale, c'est-à-dire 90 minutes à 2 heures après le début du repas, élevée comprise entre 1,40 et 2 g/l
- l'HGPO permet alors de poser le diagnostic de diabète : glycémie à la 2ème heure supérieure Ou égale à 2 g/l.

4/Le syndrome métabolique

Facteurs de risque	Seuil retenu
Syndrome métabolique défini comme la présence d'au moins 3 des critères suivants :	
Tour de taille	> 102 cm chez l'homme > 88 cm chez la femme
Triglycérides	$\geq 1,50$ g/L
HDL-cholestérol	< 0,40 g/L chez les hommes < 0,50 g/L chez les femmes
Pression artérielle	$\geq 130/85$ mm Hg
Glycémie à jeun	$\geq 1,10$ g/L

le NCEP-ATP III (National Cholestérol Education Program Adulte Treatment Pannel III)

VI/CLASSIFICATION DU DIABETE SUCRE

La classification actuelle répartit le diabète selon l'étiologie et non selon le traitement reçu. Pour cette raison, on a laissé tomber les notions «insulino-dépendant : DID» et «non insulino-dépendant : DNID».

A/Le diabète de type 1 : regroupe le diabète principalement attribuable à la destruction des cellules bêta du pancréas, qui s'accompagne d'une carence en insuline susceptible d'évoluer vers une acidocétose diabétique. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction de la cellule bêta est inconnue.

B/Le diabète de type 2 : est souvent attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinaire relative ou à une anomalie de la sécrétion d'insuline. La cétose n'est pas aussi courante.

C/Le diabète gestationnel : résulte d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse.

D/Les autres types particuliers : Comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d'origine génétique ou associées à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments

Classification étiologique du diabète sucré (selon ADA et OMS 1998)

1. Diabète sucré de type 1
a. auto-immun (trouble des cellules β)
b. idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto-immun)
2. Diabète sucré de type 2 (résistance à l'insuline et défaut de sécrétion d'insuline)
3. Types spécifiques de diabète
a. Défaut génétique de la fonction des cellules β (Maturity Diabetes of the Young: MODY). Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY: MODY 1: défaut de l'Hepatocyte nuclear factor 4α (HNF-4α) MODY 2: défaut de la glucosinase MODY 3: défaut de l'HNF-1α MODY 4: défaut de l'IPT-1 (insulin promoter factor-1) MODY 5: défaut de l'HNF-1α, diabète mitochondrial, autres
b. Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A, Lepréchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall: défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipo-atrophique, autres)
c. Maladies du pancréas exocrine (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose, pancréatopathie fibro-calculeuse, autres)
d. Endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, syndrome de Conn, autres)
e. Induit par les médicaments (stéroïdes, pentamidine, acide nicotinique, diazoxyde, thiazides, inhibiteurs de la protéase, autres)
f. Infections (rougeole congénitale, oreillons, virus Coxsackie, cytomégalovirus)
g. Formes rares de diabète immunogène (syndrome de Stiff-Man, anticorps anti-insuline-récepteurs, autres)
h. Autres syndromes génétiques associés au diabète (trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, autres)
4. Diabète gestationnel

V/PATHOGENESE DU DIABETE SUCRE

A/PATHOGENIE DU DIABETE TYPE I :

Le diabète sucré de type 1 est dû à une atteinte de nature auto-immune des cellules β des îlots pancréatiques. Lorsque l'hyperglycémie est cliniquement manifeste, l'atteinte touche déjà 80% des cellules β . Le trouble auto-immun de ces cellules débute des années avant que le diabète ne soit manifeste .

La phase prodromique entre le début de la destruction des cellules β et la manifestation clinique de déficit en insuline est appelée prédiabète

Pour la constitution du diabète de type 1, il faut:

1. une prédisposition immuno-génétique liée à des particularités du système HLA
2. un facteur déclenchant (facteur environnemental)
3. Une réaction auto-immune dirigée contre les cellules β , impliquant des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, des cytokines et des auto-anticorps

1/Susceptibilité génétique : surtout des marqueurs HLA classe II des sous-régions DR et DQ. Ainsi, plus de 90% des diabétiques de type 1 possèdent les marqueurs DR3 et/ou DR4 mais aussi DQ DQw8 .D'autres facteurs génétique comme le polymorphisme dans des récepteurs génétiques de l'interleukine .le dosage des marqueurs HLA n'est pas utile pour l'établissement du diagnostic ni pour la détermination du risque.

2/Facteurs environnementaux :

Les virus en particulier les rétrovirus, le virus des oreillons, de la rubéole, le cytomégalovirus, le virus EBV et surtout la Coxsackie B4 seraient déclencheurs du processus auto-immun chez les sujets prédisposés, **en** raison d'un «mimétisme moléculaire» entre les protéines virales et les structures de surface des cellules β .

En dépit de constations convaincantes, cette pathogénie virale reste incertaine

D'autres facteurs sont incriminés

Facteurs diététiques : Des composants nutritionnels sont également postulés comme possibles déclencheurs des processus auto-immuns contre les cellules β

Le lait de vache : les nourrissons nourris par allaitement maternel durant moins de trois mois (donc nourris précocement par des préparations à base de lait de vache) développaient plus fréquemment un diabète des années plus tard, et que chez les enfants diabétiques nouvellement diagnostiqués on pouvait mettre en évidence des auto-anticorps contre certaines protéines du lait de vache, notamment la β -lactoglobuline.

Les nitrosamines : toujours encore discutés comme facteurs diabétogènes potentiels.

La Vitamine D : La supplémentation en vitamine D s'accompagne d'une réduction du risque de DT1, cela traduit que la carence en vitamine D est un élément facilitant, mais non causal du DT1

Le microbiote intestinal : Des études chez l'homme suggèrent l'implication d'une modification de la composition du microbiote intestinal dans l'apparition du diabète

L'Environnement périnatal : peut être associé à une augmentation du risque de DT1 chez l'enfant : Un poids élevé à la naissance (> 4 kg), Un âge élevé maternel, les infections intra-utérines, comme la rubéole, la voie d'accouchement césarienne)

Il ne faut pas les confondre avec les facteurs déclenchants immédiats de l'hyperglycémie révélatrice du diabète : facteurs émotionnels (choc affectif), pathologie intercurrente (grippe), retrouvés dans les semaines précédant la découverte de la maladie. Il s'agit alors d'un facteur de "décompensation", révélateur de la maladie, mais pas d'un facteur déclenchant le processus auto-immun, celui-ci étant probablement en cours depuis plusieurs mois voire plusieurs années.

3/le processus auto-immun : Il a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite secondaire à une infiltration lymphoplasmocytaire et une réaction inflammatoire par l'activation des lymphocytes T4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire, et par l'effet destructeur sur les cellules β des lymphocytes T8 cytotoxiques suite à la destruction des cellules β , les antigènes sont libérés et mis en présence du système immunitaire, lequel réagit en fabriquant de nombreux auto-anticorps contre ces auto-antigènes spécifiques des cellules β . Ces auto-anticorps peuvent déjà être présents avant la manifestation clinique du diabète au stade de prédiabète et sont des indicateurs de la réaction auto-immune contre les cellules des îlots.

En pratique clinique, on peut aujourd'hui doser de routine les anticorps cytoplasmiques des cellules des îlots, les anticorps GAD, les anticorps IA-2 et les auto-anticorps insuliniques.

Mais le dosage d'auto-anticorps n'est pas nécessaire pour l'établissement du diagnostic de Diabète de type 1 sauf dans les cas cliniquement peu clairs comme le diabète LADA

Auto-anticorps spécifiques anti-îlots et anti-cellules β dans le diabète de type 1

Auto-anticorps	Antigène: ganglioside dans les cellules des îlots, en partie inconnu. Mise en évidence, signification clinique
Anticorps cytoplasmiques anti-îlots : ICA	Positif chez 80% des diabétiques de type 1
Anticorps anti-GAD (GADA)	Antigène: glutamine-acide-décarboxylase (GAD60). Positif chez 80% des diabétiques de type 1
Anticorps anti-IA-2 (IA-2A)	Antigène: tyrosine-phosphatase Positif chez 40 à 60% des diabétiques de type 1
Auto-anticorps anti-insuline (IAA)	Antigène: insuline, pro-insuline Positif chez 20 à 90% des diabétiques de type 1 (dépendant de l'âge, plus fréquent chez l'enfant).
Anti-insuline-récepteurs	
Anti-carboxypeptidase H	

B/Pathogenèse du diabète sucré de type 2

Le diabète sucré de type 2, dont 85 à 90% des patients diabétiques sont atteints, en pleine expansion est une maladie hétérogène où les défauts génétiques de l'effet et de la sécrétion de l'insuline en rapport avec des facteurs acquis provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose (production excessive et un défaut d'utilisation du glucose circulant) ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés.

1/Facteurs génétiques : La majorité des patients ont un parent diabétique de type 2 : le risque augmente avec le nombre de parents affectés.

Population générale française	2 à 4 %
Jumeaux vrais	90 à 100 %
2 parents diabétiques	30 à 60 %
1 apparenté au premier degré	10 à 30 %

2/Insulinorésistance : l'insuline est une hormone métabolique pléiotrope qui agit dans le métabolisme des hydrates de carbone, protidique et lipidique

La résistance périphérique à l'insuline c'est-à-dire l'insensibilité périphérique à l'insuline est un facteur central dans la pathogenèse du diabète de type 2.

L'Insulinorésistance qui touche surtout le muscle mais aussi tissu adipeux est la conséquence de

a/La surcharge pondérale (répartition abdominale viscérale des graisses) :

- Le tissu adipeux libère une quantité importante d'AG dans le sang qui entre en compétition avec le glucose au niveau des cellules musculaires entraînant une diminution de la pénétration musculaire du glucose.

-Par ailleurs, Les adipocytes présentent une fonction endocrine (libération de leptine, résistine, adiponectine ...) qui joue un rôle important dans l'insulino-résistance et l'excès pondéral

b/de la sédentarité : l'absence d'activité physique provoque une diminution de l'irrigation musculaire : la quantité d'insuline atteignant les cellules musculaires est donc plus faible.

c/ L'anomalie du transporteur du glucose GLUT4 : L'incorporation du glucose dans la cellule musculaire se fait grâce à un mécanisme de diffusion facilitée par des transporteurs de glucose (GLUT). La principale molécule transporteuse de glucose dans la musculature est le GLUT4 indépendante de l'insuline. Dans le diabète de type 2, la translocation de GLUT4 de l'intérieur vers la surface de la cellule est réduite et cette restriction est principalement responsable de la perturbation de l'utilisation du glucose

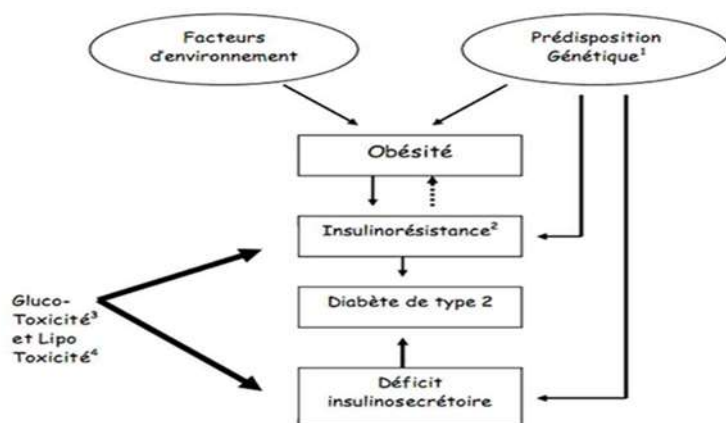
d /Production hépatique de Glucose augmentée : la production hépatique de glucose (glycogénolyse et gluconéogenèse hépatiques) est normalement inactivée par l'insuline.

3/L'insulinodéficience : **La dysfonction des cellules β**

Il existe au niveau des cellules β elles-mêmes un trouble fonctionnel à l'origine des défauts intrinsèques de la sécrétion et de la production d'insuline à l'origine d'une défaillance progressive de la fonction des cellules β .

4/Glucotoxicité Une hyperglycémie permanente entraîne à la longue une gluco-toxicité en rapport avec une «désensibilisation» et plus tard une apoptose des cellules β .

5/Lipotoxicité Une exposition des cellules β à de hautes concentrations d'acides gras entraîne, après une phase initiale de sécrétion d'insuline augmentée, une réduction successive des réserves d'insuline des cellules β .



Hyper-insulinisme et diminution de l'insulino-sécrétion

L'insulino-résistance hépatique (augmentation de la néoglucogenèse) et musculaire (diminution de l'utilisation du glucose) provoque une augmentation de la glycémie qui stimule les cellules β des îlots de Langerhans responsables d'un hyperinsulinisme (la glycémie à jeun est donc normale).Après plusieurs années, la sécrétion d'insuline diminue, la glycémie augmente et le diabète s'installe

6/Autres mécanismes

-Le métabolisme protidique et lipidique perturbé : l'insensibilité à l'insuline entraîne une diminution de l'incorporation intracellulaire d'acides aminés et une augmentation du catabolisme lipidique avec une augmentation consécutive d'acides gras libres circulants.

-Âge : La majorité des patients ont entre 55 et 75 ans mais l'épidémie de l'obésité et la sédentarité ont favorisés son apparition chez l'enfant et l'adolescent

-L'environnement nutritionnel in utero joue un rôle très précoce : l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse, pourvoyeuse de macrosomie néonatale, ainsi qu'à l'inverse le petit poids de naissance, favorisent le diabète de type 2 à l'âge adulte

VI/DIAGNOSTIC CLINIQUE DU DIABETE :

-Le syndrome cardinal (polyuro-polydypsie, amaigrissement, polyphagie)

-Fatigue, somnolence

-Perte de poids inexpiquée

-Vision embrouillée

-Cicatrisation lente

-Infection des organes génitaux et de la vessie

-Picotements aux doigts ou aux pieds

-Irritabilité

Le Diabete de typell a un debut beaucoup plus progressif et peut rester asymptomatique pendant plusieurs années ,decouvert de facon fortuite suite à un blan systematique ,à des symptomes d'hyperglycemie ou devant une complication

Le diabète de type 1 est habituellement diagnostiqué chez les enfants, adolescents ou jeunes adultes.

Le diabete de type I a souvent un début rapide ou explosif (quelques semaines), peut se reveler par une complication : cetose ou une acidocetose diabetique : Douleurs abdominales, nausées et vomissements ,odeur cetosique de l'haleine ,respiration rapide de Kussmall,troubles de la conscience

Formes du diabète de type 1

a. Diabète de type 1 lent ou LADA : le début est tardif et progressif, voisin de celui du type 2, mais les anticorps sont positifs (anti-GAD surtout) et le recours à l'insulinothérapie va s'avérer nécessaire en 2 à 10 ans. Le LADA représenterait jusqu'à 10 % des diabètes apparemment de type 2 (données de l'étude United Kingdom prospective diabetes study [UKPDS]) .

b. Diabète cétosique de l'Africain :Il s'agit du diabète cétosique du sujet noir d'origine africaine subsaharienne (antillais, africain, noir américain). Le début se caractérise par une décompensation cétosique, suivie, après normalisation de la glycémie, d'une possibilité d'arrêt de l'insuline dans 50 % des cas. Les épisodes de cétose peuvent se répéter, entrecoupés de phases de rémission. L'obésité est inconstante. Les anticorps spécifiques du

diabète de type 1 sont négatifs. Le mécanisme de ce diabète demeure méconnu. Une origine virale a été avancée.

VII/PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU DIABETE SUCRE

Le traitement du diabète (type 1 ou 2) repose sur les regles hygienodietetiques , l'exercice physique et des traitements médicaux

A/Principes généraux

Importance de l'éducation thérapeutique (ETP)

Selon l'OMS, l'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Concrètement, les programmes d'ETP proposent des activités d'information, d'apprentissage et d'accompagnement coordonnées et animées par une équipe de professionnels de santé et de Bénévoles formés. Diététiciens, infirmiers, podologues, Bénévoles Patients Experts*, coach sportifs, etc., se relaient et proposent des ateliers en groupes ou en individuel, adaptés aux besoins de chacun. Ces programmes durent en moyenne 1 semaine mais la durée dépend des besoins du patient, visant à l'autonomisation maximale du patient.

B/Traitement du diabète type I

1/Objectifs du traitement du diabète type I

Quel que soit le schéma d'insulinothérapie , l'objectif demeure le même : limiter les trop grandes variations du glycémie tout au long du cycle biologique, soit 24h avec alternance d'un jour et d'une nuit (nycthémère).

Objectifs glycémiques

Objectifs glycémiques idéaux chez les diabétiques de type 1 non âgés	
1-1,20 g/L	Le matin à jeun
0,8-1,2 g/L	Avant les repas
1,2-1,8 g/L	2 heures après les repas
env 1,2 g/L	Au coucher
<= 7 %	HbA1c

2/Moyens

L'insuline : traitement de reference du diabete type I

a/Catégories d'insuline : On distingue les différentes insulines

En fonction de leur durée et rapidité d'action et en fonction de leur composition

Les insulines rapides

Les analogues lents

Les insulines retard

Les mélanges d'insulines



b/Mode d'administration : L'apport d'insuline se fait soit sous forme d'injections (avec une seringue ou un stylo), soit avec une pompe à insuline, appareil portable (ou plus rarement "implantable"), destiné à administrer l'insuline en continu.

c/Mode de presentation : La quasi-totalité des insulines existe sous forme de : stylos injectables ou seringues ,cartouches ,flacons

d/Les schémas insuliniques : Différents schémas d'injections (de 1 à 5 injections par jour) peuvent être prescrits , en fonction des besoins en insuline et du mode de vie.

Dans le cas d'un schéma basal-bolus, l'insuline basale, correspond à une ou deux injections d'insuline lente ,S'il s'agit d'une pompe à insuline, cela correspond au débit de base.

L'insuline pour manger (insuline prandiale) est apportée par un bolus, c'est à dire une injection d'insuline rapide au moment des repas, en fonction du nombre de glucides ingérés.

L'insuline de correction permet, grâce à une injection d'insuline rapide, de corriger la glycémie si elle est trop élevée.

L'insulinothérapie fonctionnelle permet d'ajuster le traitement au mode de vie plutôt que l'inverse. Il s'agit d'essayer de reproduire, grâce aux injections d'insuline, l'insulinosecrétion naturelle du pancréas.

C/LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : Sa prise en charge thérapeutique est complexe

1/Objectifs du traitement :

Les objectifs sont centrés sur le patient

Les objectifs du traitement sont (+++) :

- La normalisation de l'HbA1c
- L'amélioration des glycémies
- la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, dyslipidémie).
- Retarder au maximum l'apparition des complications

Les objectifs de l'hémoglobine glyquée individualisés

Pour la plus part des patients DT2	HbA1C ≤ 7 %
DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 %
DT2 - avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ou avec des complications macrovasculaires évoluées - Sujets âgés	≤ 8 % voir plus

2/Les moyens thérapeutiques :

a/Les règles hygiéno-diététiques :

Le traitement de référence du diabète de type 2 est l'optimisation des habitudes de vie :

- Une perte de poids si nécessaire
- Une activité physique régulière : privilégier : marche, cyclisme, natation etc., pendant au moins 30 min/jour en étant prudent pour les coronariens
- Une alimentation équilibrée : apport calorique adapté au poids.

La répartition est la suivante, à raison de trois repas journaliers :

- glucides : 50-55 % (moins en cas d'hypertriglycéridémie ou d'obésité morbide) ;
- lipides : 30-35 % ;
- protides : 20 %, représentant 1 g/kg (poids)/jour

b/ Les médicaments du diabète de type 2 : Antidiabétiques oraux et ou injectables :

Lorsque le diabète évolue, il peut nécessiter la mise en place d'un traitement par insuline. Les différentes classes thérapeutiques des médicaments du diabète : il existe plusieurs classes thérapeutiques reposant sur des mécanismes d'action différents, administrées seules ou associées entre elles.

On dispose de quatre grandes classes de médicaments, selon leur mécanisme principal d'action, utilisable soit sous forme de comprimés, soit injectables.

- **les insulinosensibilisateurs** qui améliorent la sensibilité à l'insuline (cherchent à réduire l'Insulinorésistance)

- Les biguanides : comme la metformine ont une action anti-hyperglycémiant mais ne donnent pas d'hypoglycémie. Ils réduisent la glycémie en dehors et après les repas. Son rapport efficacité / tolérance, ainsi que son coût en font le traitement de référence, leur mécanisme d'action est mal connu

-Les thiazolidinediones (TZD) : agissent comme agonistes des récepteurs PPAR- γ présents notamment dans le tissu adipeux favorisant la différenciation adipocytaire, réduisent la libération des acides gras libres .Les TZD sont considérées comme les seuls médicaments antidiabétiques agissant spécifiquement comme insulinosensibilisateurs, en particulier sur les tissus périphériques (tissu adipeux et muscles).

-Les inhibiteurs des alpha-glucosidases : retardent l'absorption des glucides au niveau de l'intestin après les repas en inhibant alpha1-glucosidases intestinales

- **Les insulinosecrétateurs :**

-Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides stimulent la sécrétion d'insuline. Leur efficacité dépend de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline. Ils améliorent la glycémie avant et après les repas et peuvent occasionner des hypoglycémies. S'ils sont efficaces, leurs effets secondaires (hypoglycémies et prise de poids) doivent inciter à une prudence d'utilisation.

-Les incrétines :

Analogues du GLP1 : utilisés en injectables, agissent en augmentant la quantité de GLP 1(Glucagon like peptide), une hormone intestinale responsable d'une forte stimulation insulinaire au moment des repas, mais rapidement détruite par une enzyme, la DPP4 (dipeptidyl peptidase-4).

Les inhibiteurs de la DPP4 : inhibent la dégradation de la DPP-4 utilisés en comprimés

Le rapport efficacité / effets indésirables est beaucoup plus favorable qu'avec les sulfamides, que ce soit pour les formes orales (inhibiteurs des DPP4) et surtout pour les formes injectables GLP1.

Ces médicaments ont pour effet de :

- stimuler la sécrétion d'insuline uniquement quand la glycémie est élevée, ce qui limite le risque d'hypoglycémie ;
- réduire la sécrétion de glucagon, qui contrôle la fabrication du glucose par le foie ;
- diminuer l'appétit ;
- ralentir la vidange gastrique ce qui augmente la sensation de satiété

- **L'insuline et ces analogues**

Plusieurs signes entrent en jeu pour déterminer la mise en place d'une insulinothérapie :

– Signes d'insulinoréquérance (amaigrissement, asthénie, amyotrophie) ;

- Echec du traitement oral après avoir vérifié l'observance thérapeutique du patient.
- Lorsque l'HbA1c reste supérieure aux objectifs fixés avec le patient malgré un traitement oral maximal
- Contre-indications ou intolérance aux hypoglycémisants oraux ou aux analogues du GLP1.
- Dans certaines situations transitoires telles que des affections intercurrentes (plaie de pied, Chirurgie, après un accident coronarien, grossesse, etc.).

On propose un schéma d'insuline adapté au profil glycémique du patient :

- Insulinothérapie combinée au traitement oral
- une insuline lente, le soir si la glycémie est haute le matin et basse dans la journée ;
- une insuline rapide, si la glycémie monte après les repas ;
- une association d'insuline lente et rapide, si la glycémie est haute à plusieurs moments de la journée ;

➤ Des inhibiteurs de la réabsorption rénale du glucose :

Les inhibiteurs de SGLT2 :SGLT2 (inhibiteur de cotransporteur Na-glucose), des molécules qui ont révolutionnés le traitement du diabète grâce à la diminution de la survenue des complications cardiovasculaires. Les iSGLT2 augmentent l'élimination du glucose dans les urines. Le rein joue un rôle dans la régulation de la glycémie, notamment en éliminant du glucose quand la glycémie est trop élevée.

Les principaux médicaments anti-diabetiques en 2019

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets secondaires
					IDM, AVC ou décès CV	Insuffisance cardiaque		
Sulfamides et <u>glinides</u>	++	Oui + (<u>glibenclamide ++</u>)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour le <u>glimépiride</u>		Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des <u>α-glucosidases</u>	+	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose		Absence de données	Effets digestifs fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (<u>gliptines</u>)	++	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	• Sécurité démontrée pour <u>sitagliptine</u> • Risque potentiel pour <u>saxagliptine</u>	Effet neutre	Risque rare de pancréatite aiguë et de douleurs articulaires
Agonistes des récepteur du GLP-1	+++	Non	↓↓	Injectons sous -cutanées 1 <u>inj.</u> /jour à 1 <u>inj.</u> /semaine	Bénéfices démontrés pour <u>liraglutide</u> , <u>dulaglutide</u> et <u>semaglutide</u>	• Sécurité démontrée si insuffisance cardiaque NYHA I à III • Doute sur la sécurité si fraction d'éjection du VG < 40%	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour <u>liraglutide</u> , <u>dulaglutide</u> et <u>semaglutide</u>	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées, lithiases biliaires) Risque de pancréatite aiguë ? *

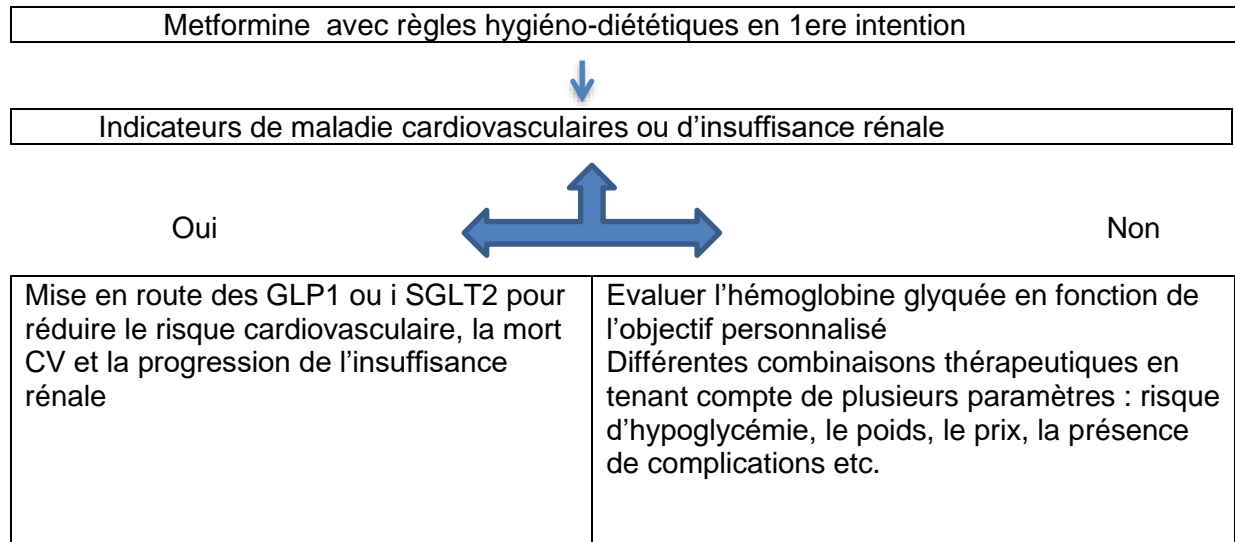
Analogues lents de l'insuline	++++	Oui +++	↑↑	Injectons sous-cutanées 1 <u>inj.</u> /jour	Sécurité démontrée pour <u>glargine</u> U100 et <u>dégludec</u>		Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs de SGLT2 (<u>gliflozines</u>)	++	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés pour <u>empagliflozine</u> et <u>canagliflozine</u>	Bénéfices démontrés pour <u>empagliflozine</u> , <u>canagliflozine</u> et <u>dapagliflozine</u>	Bénéfices sur la fonction rénale démontrés pour <u>empagliflozine</u> , <u>canagliflozine</u> et <u>dapagliflozine</u>	• Mycoses <u>génitales</u> • Risque d'hypotension • Risque rare d'acido-cétose • Risque rare d'amputation ? * (<u>canagliflozine</u>) • Risque rare de fractures ? * (<u>canagliflozine</u>) • Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ? *

* Ces manifestations indésirables restent controversées et doivent être confirmées

3/Stratégie thérapeutique du traitement du diabète type 2

Selon les dernières recommandations ADA/EASD 2019

Tient compte du risque cardiovasculaire



4/SURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

a/ Surveillance de l'HbA1c

Elle est essentielle à la surveillance du traitement et à l'évaluation du risque de complications.

Un objectif personnalisé est à transmettre au patient.

Les recommandations concernent le dosage à faire tous les 3 mois

b/Autosurveillance glycémique (ASG)

L'ASG n'est pas systématique pour tous les patients type 2 ; elle dépend de la qualité de l'équilibre glycémique elle est nécessaire en cas de pathologie déséquilibrant le diabète, ou de modification du traitement du diabète