

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Sidi Bel Abbés

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie département de Biologie



Mémoire présenté pour l'obtention de

Master en Biologie

Option : Biochimie immunologie

Thème :

Diabète type 2 & prise en charge thérapeutique

**Etude rétrospective au niveau de la maison diabétique de
l'établissement public de santé à proximité EPSP de Sidi Bel
Abbés**

Présenté par :

Benyamina Halima. Hadjmohammed Souad

Devant la commission du jury composée de :

Présidente : HARIR Noria Professeur, Université de Sidi Bel Abbés

Examinatrice : KANOUN Khedoudja Maître de conférences A, Université de Sidi Bel Abbés

Encadrante: ZEMRI Khalida Maître de conférences A, Université de Sidi Bel Abbés

Année universitaire : 2019-2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

A l'issue de ce modeste travail, nous tenons à remercier tout d'abord notre bon Dieu tout puissant, de nous avoir procuré patience, volonté et pour son aide miséricordieuse durant toute notre vie et nos années d'étude.

*Nous tenons à remercier très sincèrement notre promoteur, **Dr.ZemriKHalida** Professeur à l'université DjillaliLiabes de Sidi Bel Abbés pour avoir acceptée de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience..., Tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, nous tenons à vous exprimer nos sentiments et notre profonde gratitude.*

*Et notre profonde gratitude. Nos remerciements vont à notre responsable de la formation Biochimie immunologie, madame le **Professeur Harir Noria**, qui malgré ses nombreuses obligations, a manifesté beaucoup d'intérêt et consacré énormément de temps pour notre formation et elle nous a honorer par la présidence du jury.*

*Nos sincères remerciements s'adressent à **DrKanounKhadoudjad** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Grand merci à nos familles toute entières et particulièrement nos pères nos mères.

A tous ceux et celles qu'ils nous ont apportés leur soutien indéfectible.

Nous remercions tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Merci à tous les malades diabétiques.

Dédicace

Au nom de dieu, le tout miséricordieux, le très miséricordieux louanges à Dieux, seigneur des mondes le tout miséricordieux, c'est toi seul que nous adorons et c'est toi seul que nous implorons secours guide-nous sur le droit chemin, le chemin de ceux que tu as comblé de tes biens faits et non de ceux qui ont encourus à ta colère, ni des égarés. Amin

Gloire à ALLAH le tout puissant, le tout miséricordieux le très miséricordieux qui m'a accordé la santé et le courage pour accomplir ce travail et à son prophète Mohamed (PSL)

Je dédie ce travail

A mes grands-parents décédés (paix à vos âmes)

A mes parents (Benyaminkouider, BenazouzDehiba), mes frères (Ali Mohamed Benali), mes sœurs (Nadjetsalmabakhta), les femmes de mes frères (Ahlem, mokhtaría) et à toute ma famille.

Pour leur soutien morale, affectif et matériel en toutes circonstances, merci de m'avoir accompagné et de m'avoir inculqué les valeurs humaines tout au long de ces années... j'en suis l'aujourd'hui grâce à vous.

A tous mes amies / amis

A mes amis (es) qui ont partagé avec moi les 5 années d'études, particulièrement les périodes de révision et les moments de détente qui ont suivi les examens.

Merci à vous tous

Halima Benyamina

Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier Ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :

À ma mère« Ghoziel », que Dieu ait pitié d'elle, et À mon père« Kouïder », que Dieu le protège, qui m'ont comblé de leurs amours, et de leurs encouragements durant toutes ces longues années d'étude.

À mes chères sœurs :Fatima, Noria, zineb, Zawawia.

À mes chers frères : Mohamed, Brahim, Abdelhafid.

À mon mari : Ahmed.

A Toute ma chère famille et

A Ma collègue de travail

A Toutes mes amies que je leur souhaite à tous le succès et les bonheurs.

À tous les membres de ma promotion.

À tous les enseignants depuis mes premières années d'études.

Souad

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe qui est associée le plus souvent à une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie, qui va la rendre encore plus grave.

L'objectif de notre travail est de décrire les paramètres anthropologiques, biologiques et thérapeutiques des patients de diabète type 2. Nous avons effectué une étude épidémiologique type rétrospective au niveau de la maison diabétique de l'établissement public de santé à proximité de Sidi Bel Abbés (EPSP). Nous avons consulté des dossiers de 41 patients.

Les résultats obtenus montrent que le taux le plus élevé s'observe chez les sujets âgés. Le sexe féminin est le plus touché (63%) avec un sexe ratio de 0.59 alors que la survenue de la maladie est plus précoce chez le sexe masculin. La complication la plus repérée est l'hypertension artérielle (HTA) chez 18 femmes et 8 hommes,

Concernant les paramètres biologiques nous avons aperçu des taux supérieurs à la norme pour l'urée (24% et 23%) et pour la créatinine (12% et 20%) chez le sexe féminin et masculin respectivement. Ainsi qu'un taux élevé d'hémoglobine glyquée chez 88% de femmes et 87% des hommes. En suivant la démarche thérapeutique nous avons remarqué que six patients suivaient seulement un régime alimentaire, alors que les 35 patients prenaient des antidiabétiques oraux (ABO) soit une bi ou trithérapie, aucun patient n'utilise l'insuline en injectable.

D'après ces résultats, nous remarquons qu'il est très difficile d'atteindre une glycémie stable, d'où la nécessité d'une stratégie thérapeutique qui englobe le traitement de l'hyperglycémie et les mesures hygiéno-diététiques tel que la perte du poids et l'activité sportive.

Mot clés : Diabète type 2, Antidiabétique oraux, Insuline, Hémoglobine glyquée, Mesures hygiéno-diététiques, Education thérapeutique.

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is a complex disease that is most often associated with high blood pressure and high cholesterol, which will make it even more serious.

The objective of our work is to describe the anthropological, biological and therapeutic parameters of patients with type 2 diabetes. We carried out a retrospective epidemiological study at the level of the diabetic house of the public health establishment near Sidi Bel Abbés. (EPSP). We consulted the files of 41 patients.

The results obtained show that the highest rate is in the elderly. The female sex is the most affected (63%) with a sex ratio of 0.59 while the onset of the disease is earlier in the male sex. The most noted complication is arterial hypertension (hypertension) in 18 women and 8 men,

Regarding the biological parameters, we observed levels above the norm for urea (24% and 23%) and for creatinine (12% and 20%) in females and males respectively. As well as a high level of glycated hemoglobin in 88% of women and 87% of men.

The therapeutic approach shows that six patients were only following a diet, 35 patients were taking oral anti-diabetic drugs (ABO), either dual or triple therapy, and no patient used injectable insulin.

Based on these results, it is noticeable how difficult it is to achieve stable blood sugar levels. Hence, the need for a therapeutic strategy that encompasses the treatment of hyperglycemia and hygiene-dietary measures such as weight loss and sports activity.

Keywords: Type 2 diabetes, Oral anti-diabetics, Insulin, Glycated hemoglobin, Hygienic-dietetic measures Therapeutic education.

ملخص

داء السكري من النوع 2 (T2DM) هو مرض معقد يرتبط غالبًا بارتفاع ضغط الدم وارتفاع الكوليسترول، مما يجعله أكثر خطورة.

الهدف من عملنا هو وصف المعايير الأنثروبولوجية والبيولوجية والعلاجية لمرضى السكري من النوع 2. وقد أجرينا دراسة وبائية بأثر رجعي على مستوى دار مرضى السكري في "مؤسسة الصحة العامة الجوارية" بسيدي بلعباس . (EPSP) راجعنا ملفات 41 مريضاً.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن أعلى معدل لوحظ في كبار السن. الجنس الأنثوي هو الأكثر تضرراً (63%). بنسبة جنس 0.59 في حين أن ظهور المرض مبكراً عند الذكور. المضاعفات الأكثر ملاحظة هي ارتفاع ضغط الدم لدى 18 امرأة و8 رجال.

فيما يتعلق بالمعايير البيولوجية، رأينا مستويات أعلى من المعيار لليوريا (24% و23%) والكرياتينين (12% و20%) للإناث والذكور على التوالي. وكذلك ارتفاع نسبة الهيموجلوبين السكري في 88% عند النساء و87% عند الرجال. يُظهر النهج العلاجي أن ستة مرضى كانوا يتبعون نظامًا غذائيًا فقط، وكان 35 مريضًا يتناولون الأدوية المضادة لمرض السكر عن طريق الفم (ABO) ، إما علاجًا مزدوجًا أو ثلاثيًا، ولم يستخدم أي مريض الأنسولين عن طريق الحقن. بناءً على هذه النتائج، يمكننا أن نرى مدى صعوبة تحقيق مستويات مستقرة من السكر في الدم. ومن هنا تأتي الحاجة إلى استراتيجية علاجية تشمل علاج ارتفاع السكر في الدم والنظام الغذائي والتثقيف الصحي مثل فقدان الوزن والنشاط الرياضي.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع 2، الأدوية المضادة للسكري عن طريق الفم، الأنسولين، الهيموجلوبين السكري، التدابير الصحية والغذائية للتثقيف العلاجي.

Liste des abréviations

FID:Federation international du diabète
OMS:Organisation Mondiale de la santé
MENA:Moyen-orient et Afrique du Nord
AVC: Accident vasculaire cerebral
IRS-1: Substrat1 du récepteur de l'insuline
TNF α :TumorNecrosis Tumoral α
HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie orale
IRS: Substrat du récepteur de l'insuline
PI3: Phosphatidylinositol-3-OH Kinase
PKc:Proteine Kinase c
TNF: Tumor Necrosis Tumoral
AMP 1: Adipose most abundant gene transcript-1 (adiponectine)
IG:intolerance du glucose
AGJ: Anomalie de la glycémie à jeun
ATP : Adénosine tri-phosphate
AMP : Adénosine mono-phosphate
AMPK: Adénosine mono-phosphate kinase
ADA : American Diabetes Association
DPP-4 :DiPeptidyl Peptidase
DT2 : Diabetes Type 2
EASD :European Association for the study of Diabetes
GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1
GIP:Ggastric inhibitory polypeptide
GLUT : Glucose Transporter
HbA1c : Hémoglobine glyquée
IMC : Indice de masse corporelle
KIR : Inwardlyrectifyingpotassim
MET : Metformine
PPAR : Peroxysomes proliferatoractivedreceptors
SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2
SH : Sulfamide Hypoglycémiant
SUR1 : Sulfonylureareceptor 1

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Test de sang pour le diagnostic du diabète et du pré diabète.....	05
Tableau 02 : Classification clinique du diabète et niveau de désordre glycémique.....	08
Tableau 03 : Prévalence du diabète (20-79 ans) par région de la FID (2019,2045)	10
Tableau 04 : Corrélation entre HbA1c et la concentration en glucose dans le sang	25
Tableau 05: Molécules thérapeutique utilisées	59
Tableau 06: Les différents traitements prescrit aux malades	60

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Diagnostic biologique du diabète sucré.....	06
Figure02 : répartition mondiale du diabète.....	09
Figure03 : Homéostasie glucidique en période post-absorptive	13
Figure 04 : Anatomie macroscopique de glande pancréatique	14
Figure 05 : Structure histologique du pancréas.....	14
Figure 06 :Production et l'action de l'insuline	16
Figure 07 :mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline	17
Figure 08 : rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte	18
Figure 09 : histoire naturelle de diabète de type 2	20
Figure 10 : facteurs de risque et histoire naturelle du diabète de type 2	21
Figure 11 :algorithme de dépistage et de diagnostic du diabète de type 2	23
Figure 12 : Localisation des différentes complications associées au DT2.....	26
Figure 13 : Lieux d'action de différentes thérapeutiques antidiabétiques.....	31
Figure 14 :Structure de la metformine	31
Figure 15 : Inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine	32
Figure16:Structure de la rosiglitazone	33
Figure17:Mécanisme d'action de glitazone.....	34
Figure18 :cellule β dans DT2 mécanisme d'action des sulfonylurées	35
Figure19 :Structure chimique du répaglinide	36
Figure20:Mécanisme d'action du répaglinide	37
Figure21: Structure chimique de l'acarbose	38
Figure22 :Mécanisme d'action des inhibiteurs des α -glucosidases.....	38
Figure23 :effets biologiques des incrétines (GIP etGLP-1)	40
Figure24 : Effets du GLP-1 et du GIP sécrétés en réponse à la prise alimentaire	41

Figure25 : Le monstre de Gila	42
Figure26 : Mécanisme d'action des analogues du GLP-1	44
Figure27 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de DPP4	45
Figure28 : Illustration mode d'action des inhibiteurs des cotransporteurs (SGLT2)	47
Figure 29: Répartition des diabétiques selon leurs tranches d'âge	54
Figure 30: Répartition des diabétiques selon le sexe.....	55
Figure 31: Répartition des diabétiques selon le poids gravidique.....	55
Figure 32: Répartition des diabétiques selon l'âge du diabète	56
Figure 33: Répartition des diabétiques selon les complications	56
Figure 34: Répartition des diabétiques selon le dosage de l'urée	57
Figure 35: Répartition des diabétiques selon le dosage de la créatinine	58
Figure 36: Répartition des diabétiques selon le dosage de l'hémoglobine glyquée.....	58

TABLE DES MATIERES

Remerciement	ii
Dédicace.....	iii
Résumé	v
Liste d'abréviation.....	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Table des matières	xi
INTRODUCTION	1

Partie I : Etude Bibliographique

Chapitre I : Généralité sur le diabète

I. Généralités sur le diabète	4
I.1 L'histoire du diabète :	4
I.2 Définition du diabète :	4
I.3 Définition du pré diabète :	5
I.4 Critères de diagnostic (ADA 1998, OMS 1999).	5
II. Type de diabètes	6
II.1 Classification épidémiologique	6
II.1.1 Diabète de type 1 :	6
II.1.2 Diabète de type 2 :	6
II.1.3 Autres types spécifiques :	7
II.1.3.1 Diabète gestationnel :	7
II.2 Classifications cliniques.....	7
III. Epidémiologie	8
III.1 Le diabète du 21ème siècle	8

Chapitre II : Le diabète de type 2

I. Diabète type2	12
I.1 Définition.	12
I.2 Physiopathologie du diabète type 2	12
II. Organisations anatomiques et histologiques du pancréas.....	12
II.1 Anatomie macroscopique de la glande pancréatique.....	12

II.2	Histologie de la glande pancréatique endocrine.....	13
II.3	Pancréas endocrine.....	14
II.3.1	Insuline.....	14
II.3.1.1	Séquence biologique de l'insuline.....	14
II.3.2	Régulation de la sécrétion et de l'action de l'insuline.....	15
II.3.3	Insulino-sécréteurs biologiques.....	16
III.	Physiopathologie de diabète type 2.....	16
III.1	Insulino-résistance.....	16
III.2	Défaut de la sécrétion insulinique.....	19
IV.	Facteurs de risques du diabète de type 2.....	20
IV.1	Facteurs de risque génétiques.....	21
IV.2	Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements.....	21
V.	STRATEGIE DE DIAGNOSTIC.....	22
V.1	Investigations cliniques.....	22
V.1.1	Dépistage.....	22
V.1.2	Examen clinique et symptomatologie.....	24
V.1.3	Investigations biologiques du dépistage.....	24
V.1.3.1	Dosage du glucose sanguin.....	24
V.1.3.2	Hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO.....	24
V.1.3.3	Glycosurie.....	24
V.1.3.4	HbAlc « hémoglobine glyquée ».....	25
V.2	Symptômes de l'hyperglycémie.....	25
VI.	Complication du diabète de type 2.....	26
VI.1	Complications microangiopathiques du diabète de type 2.....	27
VI.2	Complications macroangiopathiques du diabète de type 2.....	27
VI.2.1	Rétinopathie diabétique.....	27
VI.2.2	Néphropathie diabétique.....	27
VI.2.3	Neuropathie diabétique.....	27
VI.2.4	Complications vasculaires coronariennes.....	28
VI.2.5	Complications vasculaires cérébrales.....	28
VI.2.6	Complications vasculaires périphériques.....	28
VI.3	Effet lésionnels.....	28
Chapitre III : Les traitements du diabète de type 2		
I.	Traitement par médicaments.....	30
I.1.1	Les médicaments de l'insulinorésistance :.....	31
I.1.2	Les insulinosécréteurs :.....	34

I.2	Les nouveaux traitements et les cibles thérapeutiques.....	39
I.2.1	L'effet incrétine :	39
I.2.2	Les cotransporteurs Sodium-Glucose.	46
II.	Traitement par chirurgie.....	47
Partie expérimentale		
Chapitre IV : Matériels et Méthodes		
I.	Objectif du travail	52
II.	Cadre de lecture :	52
III.	Critères d'inclusion :	52
IV.	Critères d'exclusion :	52
V.	Les variables étudiées :	52
VI.	Saisie et Analyse des données :	52
Chapitre V : Résultats et discussion		
I.	Caractéristiques descriptives de notre population	54
I.1	Les mesures anthropologiques	54
I.1.1	Répartition selon l'âge des patients	54
I.1.2	La répartition des patients selon le sexe :	54
I.1.3	Répartition selon la classification le poids gravidique.....	55
I.2	Les mesures cliniques	56
I.2.1	Répartition des patients selon l'âge du diabète	56
I.3	Les mesures biologiques	57
I.3.1	La répartition des diabétiques selon le dosage l'urée	57
I.3.2	La répartition des patients selon Créatinine	57
I.3.3	La répartition des patients selon le taux de l'hémoglobine glyquée	58
I.4	Schéma thérapeutique	59
I.4.1	Molécules utilisées dans le traitement de notre population de diabétique	59
I.4.2	Démarche thérapeutiques des patients de diabète type 2 :	60
II.	Discussion.....	61
CONCLUSION		63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		64

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète de type 2 est inquiétant à l'échelle planétaire. C'est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle touchant toutes les classes sociales, dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire. Lorsque la glycémie n'est pas bien régulée, la maladie aboutit à d'autres maladies chroniques encore plus difficiles à supporter.

Selon la fédération internationale du diabète (FID), le nombre des adultes diabétiques déclarés en 2019 se chiffre à 463 millions soit 9,3 de la population mondiale. Dans la plupart des pays 90% de ces malades souffrent du diabète de type 2. Les estimations du nombre de personnes à risque ou malades mais non diagnostiqués seraient d'environ 231,9 million, soit 4.68%. Le diabète représente 11,3% de la mortalité mondiale toutes causes confondues soit près de 4,2 millions de décès. Dans un quart de siècle (2040), un dixième de la population serait malade de diabète soit plus 642 millions de malades. L'évolution exponentielle de la maladie et de ses complications irréversibles impose aux pays des couts humains, sociaux et économiques inacceptables, quel que soit leur niveau de développement (**federation, 2019**)(**Doumbia, 2019**).

En Algérie, on manque de données fiables, mais selon la dernière édition de IDF. On estime la prévalence 7,2% (**federation, 2019**).

Si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas suffi à contrôler la glycémie, la prise en charge thérapeutique en premier lieu, est l'utilisation des antidiabétiques, plusieurs classes de médicaments peuvent être utilisées pour diminuer la concentration de sucre dans le sang. Elles ont différents modes d'action (amélioration de la sensibilité des muscles et du foie à l'insuline, stimulation de la production d'insuline ou apport de celle-ci, diminution de l'absorption des sucres par l'intestin). Certaines classes comportent des médicaments pris par la bouche (antidiabétiques oraux) et d'autres des médicaments injectables. Selon le stade de la maladie, ces médicaments peuvent être prescrits seuls (monothérapie) ou en association (bi- ou trithérapie). Au cours de ces dernières années, la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2 a évolué. Des nouvelles classes d'antidiabétiques ont fait leur apparition. Ces nouvelles classes pharmacologiques distinguent d'une part les analogues du GLP-1 ou encore appelés incrétinomimétiques et d'autre part les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines. Ces nouveaux antidiabétiques proposent aux cliniciens des alternatives thérapeutiques multiples de bithérapies, voire de trithérapies ainsi que des associations plus complexes, ayant

pour objectifs d'optimiser le contrôle glycémique et de retarder le passage à l'insulinothérapie.

La présente étude cherche à décrire une population de diabétiques type 2 de Sidi Bel Abbés et leur prise en charge thérapeutique.

Ce travail est divisé en deux grandes parties :

- **Partie bibliographique** où nous exposons trois chapitres expliquant le diabète et en particulier le diabète type2, ainsi que les démarches thérapeutiques envisagées.
- **Partie pratique** où nous allons traiter les données tirées des dossiers des diabétiques statistiquement et discuter les différents résultats obtenus, nous terminons par une conclusion.

Partie I

Etude bibliographique :

Chapitre I : Généralités sur le diabète

I. Généralités sur le diabète

I.1 L'histoire du diabète :

Le diabète est une maladie très anciennement connue. La présence du sucre dans les urines est mentionnée par la médecine chinoise, indienne et Egyptienne 4000 à 1500 ans avant Jésus-Christ. En effet, Quelques découvertes sont mentionnées au XVIème et au XIVème siècle, mais les avancés déterminants, particulièrement dans le traitement, ne datent qu'à partir du XXème siècle. De plus, Au fil des siècles l'avancée de la recherche médicale a permis de comprendre et de maîtriser le mécanisme du diabète ce qui a engendré la mise en place desposologies adaptées pour chaque type de diabète (**Kenneth & Polonsky, 2012**). L'historique de l'avancée de ces travaux de recherches peut se résumer sommairement comme suit(**Salma, 2012**).

- 1869 : Découverte des îlots de Langerhans par l'étudiant allemand Paul Langerhans.
 - 1889 : Lien établi entre le pancréas et le diabète par les Allemands Oskar Minkowski et Josef Von Mering.
 - 1921 : Découverte de l'insuline par Frederick Grant Banting et Charles Best.
 - 1922 : Première injection d'insuline (extraite du pancréas de porc) sauvant un enfant de 14 ans.
 - 1923 : Prix Nobel décerné à Frederick Grant Banting pour cette grande avancée.
- Début de la production industrielle et commercialisation d'insuline par des laboratoires à partir du pancréas de bœuf et de porc.
- 1955 : *Frederick Sanger* décrit la structure chimique de l'insuline humaine.
 - 1978-1982 : Grâce aux progrès des technologies, l'insuline est produite par génie génétique.
- En parallèle les premières pompes à insulinesont commercialisées.

Depuis, la recherche continue ses avancées technologiques dont l'objectif est toujours d'améliorer le quotidien du patient diabétique et de guérir la maladie.

I.2 Définition du diabète :

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline, ou des deux.L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associées à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies micro vasculaires, la rétinopathie en particulier(**Goldenberg & Punthakee, 2013**)

I.3 Définition du pré diabète :

Le terme «pré-diabète» renvoie à une anomalie de la glycémie à jeun, à une intolérance au glucose ou à un taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) variant entre 6 et 6,4 %, lesquels exposent les personnes à un risque élevé de diabète et de complications liée à la maladie(Goldenberg & Punthakee, 2013).

Tableau 1 : Test de sang pour le diagnostic du diabète et du pré diabète(Association, classification and diagnosis of diabetes, 2016).

	HbA1c (%)	Glucose plasmatique à jeun (mg /dl)	Test oral de tolérance au glucose (mg/dl)
Diabète	≥6.5	≥126	≥200
Pré diabète	5.7-6.4	100-125	140-199
Normal	< 5.7	<99	<139

I.4 Critères de diagnostic (ADA 1998, OMS 1999).

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont(L'ADA & L'OMS, 1999) :

- Une glycémie > 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Ou une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO). ou un taux d' HbA1c ("*hémoglobine glyquée*") ≥ 6,5% (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade d'un pré-diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2.

Cependant, en concluant que le dosage de l'HbA1c peut être biaisé sous l'influence de facteurs analytiques et/ou physiologiques, l'OMS recommande de ne pas exclure un diabète diagnostiqué au moyen du test au glucose pour des valeurs d'HbA1c < 6.4 % (WHO, 2011).

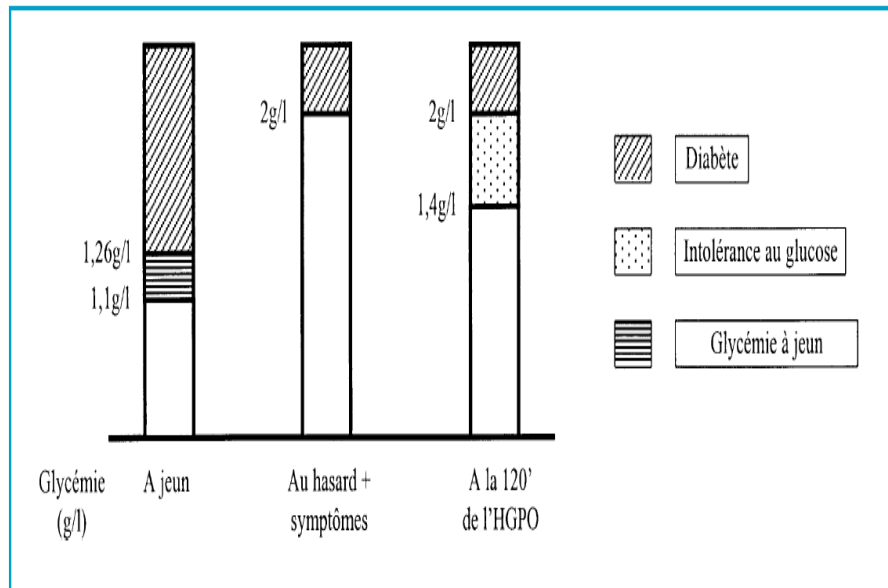


Figure 1 : Diagnostic biologique du diabète sucré (Rodier, 2001)

II. Type de diabètes

II.1 Classification épidémiologique

II.1.1 Diabète de type 1 :

Il correspond à la destruction de la cellule β aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types (Rodier, 2001) :

- Le diabète de type 1 auto-immune
- Le diabète de type 1 idiopathique

II.1.2 Diabète de type 2 :

Il correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulino-dépendant et associe :

- Une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative,

- Ou une diminution prédominante de l'insulino- sécrétion associée ou non à une insulino-résistance.

II.1.3 Autres types spécifiques :

- Défauts génétiques de la fonction de la cellule β (MODY.)
- Défauts génétiques de l'action de l'insuline (diabète lipo-atrophique.)
- Atteintes du pancréas exocrine (néoplasie pancréatique.)
- Endocrinopathies (cushing, acromégalie, hyperthyroïdie ...)
- Médicaments (glucocorticoïde...)
- Infections (cytomégalovirus...)
- Formes non communes de diabète immunomédié (stiff-man syndrome...)
- Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète (syndrome de Down...^o)

II.1.3.1 Diabète gestationnel :

Trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse.

II.2 Classifications cliniques.

Le diabète sucré regroupe divers troubles métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie. Dès 1997, la Société Américaine de Diabétologie (ADA) a publié ses recommandations relatives à un nouveau schéma de classification pour le diabète.

Cette classification qui est adoptée jusqu'à présent par l'OMS, répartit le diabète selon l'étiologie. Elle a abandonné les notions d'insulinodépendant « insulin dependent diabetes mellitus » et de non insulinodépendant « non-insulin dependent diabetes mellitus ». dépendant « non-insulin-dependent diabetes mellitus » (Alberti, G, M, M, & Zimmet, 1998) .

Tableau 2 : classification clinique du diabète et niveau de désordre glycémique (Monnier & Colette, 2014)(L'ADA & L'OMS, 1999).

Stade clinique	Glycémie normale	Hyperglycémie			
		Pré diabète		Diabète sucré	
	Régulation normale du glucose	Altération de la tolérance au glucose ou altération de la glycémie	Ne nécessitant pas d'insuline	Nécessitant de l'insuline	Insuline nécessaire pour la survie
Type 1 Auto-immun Idiopathique					
Type 2 Insulino-résistance prédominante					
Déficit d'insulinosécréti on prédominant					
Autre type spécifique					
Diabète gestationnel					

III. Epidémiologie

III.1 Le diabète du 21ème siècle

Aucun continent n'est épargné par le diabète. Dans son dernier rapport intitulé Diabètes Atlas 2019 Edition 9, la FID a estimé que 463 millions d'individus vivent actuellement avec le diabète dans le monde ce qui correspond à 9,3% de la population adulte âgée de 20 à 79 ans. Selon la même source, ces chiffres atteindraient respectivement 700 millions et 10,9 % en 2045, soit 231,9 millions de diabétiques en plus (un saut de 51 % environ). L'Afrique (+143 %), la région MENA (+ 96 %), l'Asie Sud-Est (+ 74%), l'Amérique centrale et du Sud (+

55%), le Pacifique occidental (+ 31%) et l'Amérique du Nord (+ 33%) , seront les régions les plus concernées par la hausse en nombre de diabétiques(**federation, 2019**)(**Doumbia, 2019**).

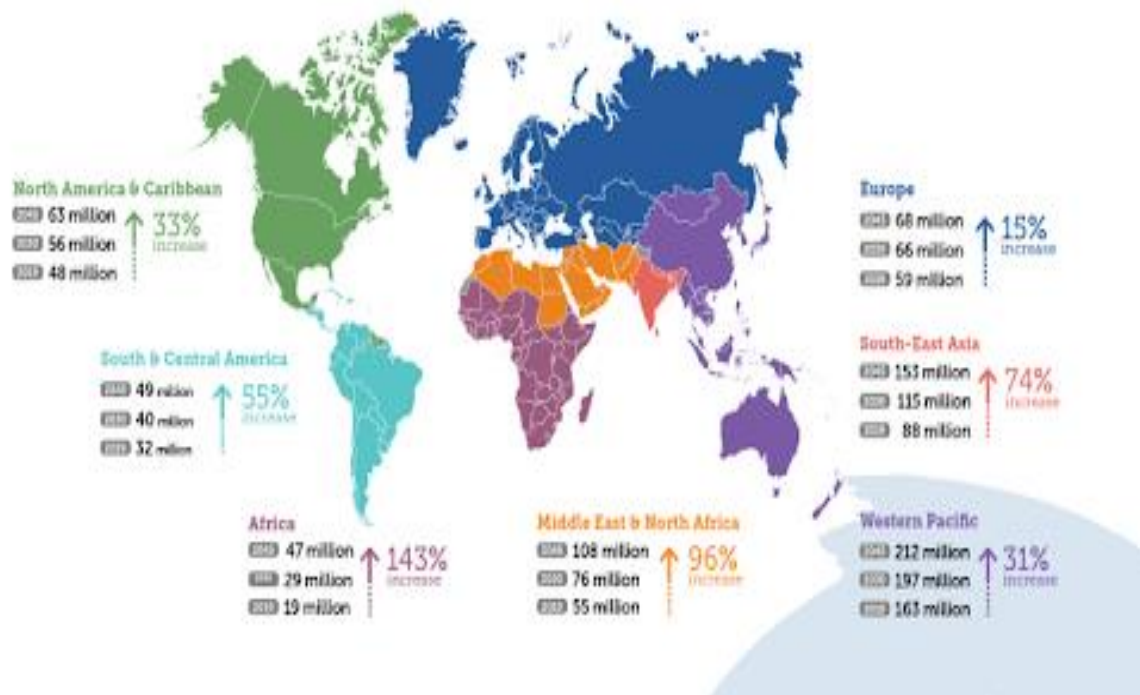


Figure 02 :Répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète en 2019 (**federation, 2019**).

Actuellement, Plus de la moitié des diabétiques (67%) habitent seulement 10 pays. Mais, les pays à revenus faibles et moyens sont les plus touchés par le diabète car 75 % des diabétiques vivent dans ces pays. Sept des dix premiers pays qui comptent le plus de diabétiques au sein de leur population sont en voie de développement. En 2009, ils n'étaient que quatre sur dix (Brésil, Pakistan, Indonésie et Mexique). En termes de prévalences les dix pays qui comptent les pourcentages les plus élevés (> 12 %) sont presque tous émergents(diabete, 2017).

A retenir cependant que 90 % des cas de diabète sont de type 2. L'incidence de ce type de diabète augmente notamment avec la pollution , l'urbanisation, le vieillissement des populations,le mode de vie et la précarité (**federation, 2019**) (**Doumbia, 2019**).

Tableau 03 : Prévalence du diabète (20-79) par région de la FID, (2019,2045) (federation, 2019).

2019			2045		
Rang	Pays ou territoire	Nombre de personnes avec le diabète(Millions)	Rang	Pays ou territoire	Nombre de personnes avec le diabète (Millions)
1	Chine	116,4	1	Chine	147,2
2	Inde	77,0	2	Inde	134,2
3	Etats unis	31,0	3	Pakistan	37,1
4	Pakistan	19,4	4	Etats unis	36
5	Brésil	16,8	5	Brésil	26
6	Mexique	12,8	6	Mexique	22,3
7	Indonésie	10,7	7	Egypte	16,9
8	Allemagne	9,5	8	Indonésie	16,6
9	Egypte	8,9	9	Bangladesh	15
10	Bangladesh	8,4	10	Turquie	10,4

En 2019, 7,5 % de la population adulte (373,9 millions) présentaient un pré-diabète (Intolérance au glucose), ces individus ont un risque élevé de développer un diabète de type 2. La majorité d'entre eux (72,2%) vivent actuellement dans les pays en voie de développement où le mode de vie est en train de se transformer. Il est prévu que 548,4 millions d'individus, soit 8,6% de la population mondiale, seraient atteints par l'intolérance au glucose dans les 26ans à venir. En considérant les différentes classes d'âge, le groupe des 20-39 ans comporte près d'un tiers (28,3%) des personnes manifestant l'intolérance au glucose (federation, 2019).

Chapitre II

Le diabète type 2

I. Diabète type2

I.1 Définition.

Le diabète de type 2, non insulino-dépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes (Réunion, 2015).

I.2 Physiopathologie du diabète type 2

La pathogenèse du diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps:

D'abord, une insulino-résistance avec normo-glycémie maintenue aux prix d'une hypersécrétion insulinaire « compensatrice »

Ensuite, basculement vers une insulino déficience lorsque le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique. Le défaut de l'insulosécrétion est prédominant dans l'apparition du diabète de type 2 et dans son aggravation progressive dans le temps.

Le pancréas est une glande mixte : les troubles de la fonction exocrine causent une mauvaise digestion .L'atteinte du pancréas endocrine se manifeste, entre autres par le diabète(Mcphee & Ganong, 2006)(Ralph, Hruban, Robb, & al, 2005).

II. Organisations anatomiques et histologiques du pancréas.

II.1 Anatomie macroscopique de la glande pancréatique.

Le pancréas se situe sous le foie. D'aspect lobulé, de forme irrégulière, de consistance ferme et couleur rose- jaunâtre, il est profondément enchâssé dans l'abdomen, en avant de l'aorte abdominale et du rein gauche. Son poids oscille chez l'adulte 60 et 125 g. Sa longueur varie de 15 à 20 cm,(Mcphee & Ganong, 2006)(Ralph, Hruban, Robb, & al, 2005) (Agostini, Garçon, Durieux, & al, 2005).

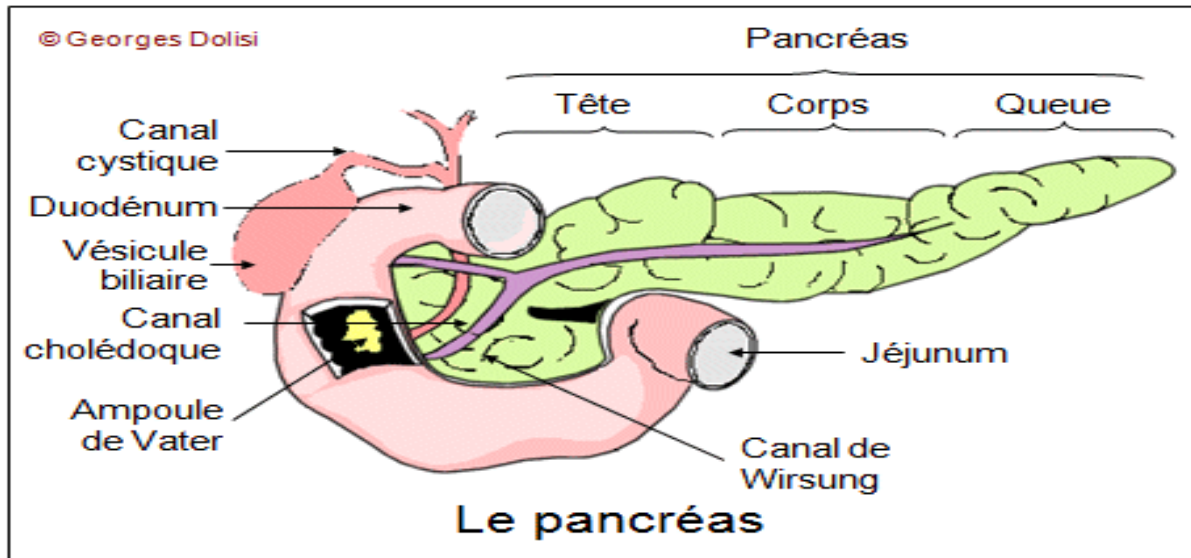


Figure 3: Anatomie macroscopique de glande pancréatique(Georges, 2015)

II.2 Histologie de la glande pancréatique endocrine.

Grâce à la microscopie électronique et à l'immunohistochimie, la coloration a permis d'identifier divers types de cellules possédant chacune une organisation fonctionnelle très particulière (Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014)(Mcphee & Ganong, 2006) (Ralph, Hruban, Robb, & al, 2005) :

- Cellules B ou β (70 % de la masse cellulaire du pancréatique) en position centrale, sécrétant l'insuline.
- Les cellules A ou α (20 %) plus volumineuses et sécrètent le glucagon. La plus grande partie se trouve en périphérie
- Les cellules D ou δ (10 %) responsables de la synthèse de somatostatine et contractant des connexions à la fois avec les cellules à insuline et les cellules à glucagon.
- Les cellules F ou PP (1 à 2 %) situées en périphériques. Elles stimulent les sécrétions pancréatiques exocrines et les enzymes gastriques, et diminuent les sécrétions biliaires et la motricité intestinale.

- Pancréas : endocrine + exocrine
- endocrine : ilots de langerhans

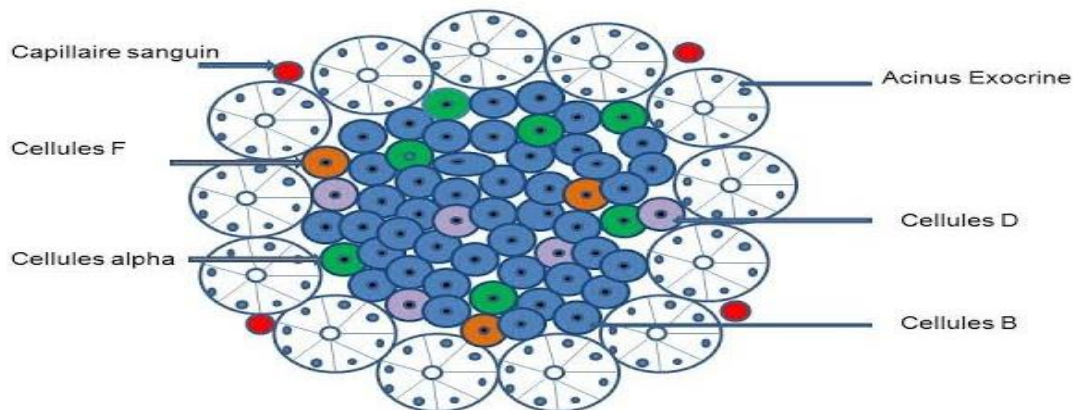


Figure 4: Structure histologique du pancréas(William, 2005).

II.3 Pancréas endocrine.

La majorité des hormones pancréatiques sont élaborées par les ilots de langerhans. Ces hormones déterminent particulièrement la glycorégulation (diseases, 2014).

Il existe deux hormones principales du pancréas endocrine, sont insuline et glucagon.

II.3.1 Insuline

II.3.1.1 Séquence biologique de l'insuline

L'insuline est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques. La chaîne A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) sont reliées entre elles par deux ponts disulfures. Un pont disulfure intra caténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A (Portha, 2007)

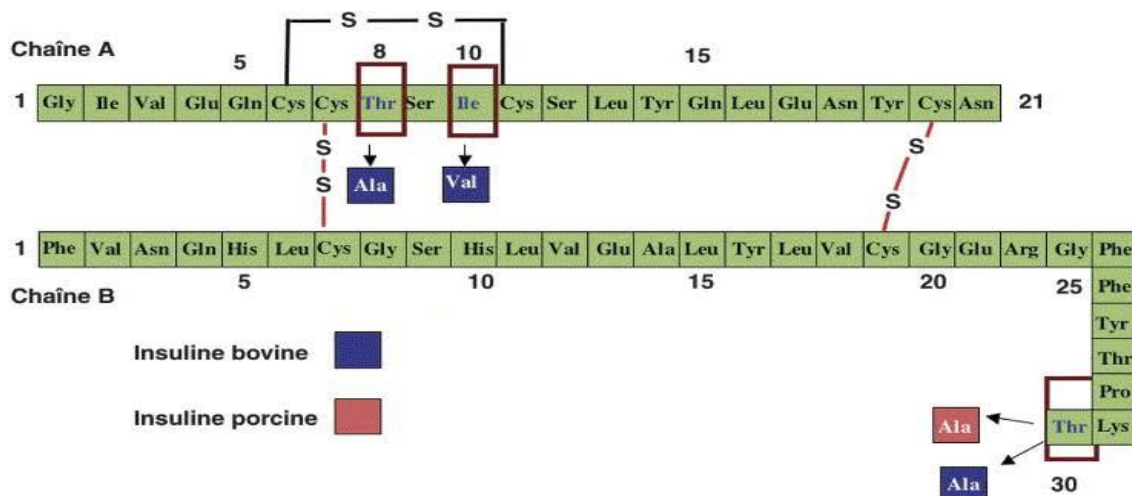


Figure 05 : Structure primaire de l'insuline humaine(Cormier, Denis, Magnan, Michel, Velthoven, & Barbara, 2005)

II.3.2 Régulation de la sécrétion et de l'action de l'insuline.

La sécrétion d'insuline est physiologiquement pulsatile, avec des oscillations lentes (toutes les 2 heures) ou rapides (toutes les 5-15 minutes). Il s'agit d'une propriété intrinsèque de la cellule, probablement dépendante de l'horloge biologique, cette dernière étant potentiellement altérée au cours du diabète. La cinétique de décharge de l'insuline connaît deux phases.

La première phase débute en moins d'une minute après l'ingestion du glucose et libère l'insuline déjà stockée dans les granules de sécrétion dont le but d'inhiber la production hépatique de glucose.

La seconde intervient après une minute, mais n'est mise en évidence qu'au bout de 10 minutes. Elle dure environ 60 minutes et permet de larguer un mélange de l'insuline stockée et celle nouvellement synthétisée(**Girard, 2015**).

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. A la suite d'un repas riche en hydrates de carbone, la concentration hépatique en insuline augmente de 4 à 10 fois, ce qui conduit à la forte réduction de la production endogène de glucose au profit d'une augmentation de la formation de glycogène à partir du glucose sanguin. Secondairement, la grande décharge de l'insuline conduit à une inhibition de la protéolyse et de lipolyse, réduisant les substrats de la néoglucogenèse(**CDU-HGE, 2014**).

L'insuline se fixe à des transporteurs spécifiques type IRS dont le nombre et l'affinité dépendent de la quantité du glucose circulant dans le plasma (down regulation). La fixation de l'insuline aux récepteurs autorise la pénétration intracellulaire du glucose et des amino-acides. Au niveau du foie, des reins, de la rétine et du cerveau, la pénétration du glucose est libre(**Monnier & Collette, 2014**)



Figure06: Production et l'action de l'insuline (prevalance, 2017).

Au niveau du muscle et du tissu adipeux, l'insuline favorise la pénétration intracellulaire du glucose et la glycolyse.

Le glucose est alors soit stocké sous forme de glycogène soit oxydé pour produire de l'ATP.

Dans le tissu adipeux, la disponibilité accrue en glucose, l'induction de la glycolyse et l'augmentation du captage des acides gras, contribuent à l'enrichissement en triglycérides et à la lipogenèse. Au niveau hépatique, la glycogénèse hépatique s'accroît, tandis que la néoglycogénèse se réduit. L'insuline réduit l'apport du foie en glucose (Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014) (Mcphee & Ganong, 2006) (Ralph, Hruban, Robb, & al, 2005).

II.3.3 Insulino-sécréteurs biologiques.

La sécrétion de l'insuline est régulée de manière complexe par des facteurs métaboliques, hormonaux, et nerveux :

Les insulino-sécréteurs sont multiple, mais le chef de file biologique reste le glucose. Ce dernier majore la concentration du calcium cytosolique, se couple à la calmoduline, favorise la synthèse hormonale et la libération des granules de stockage (Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014).

III. Physiopathologie de diabète type 2

III.1 Insulino-résistance

Chez les diabétiques de type 2, les tissus cibles à l'action de l'insuline sont beaucoup moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le muscle, le foie et le tissu adipeux (Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014)

et les cellules du tube digestif depuis que l'on a impliqué les incrétines GIP et GLP-1 parmi les facteurs et /ou marqueurs du diabète sucré (Calanna, Christensen, Holst, & al, 2013). Des niveaux normaux ou même élevés d'insuline ne sont plus suffisants pour que l'action attendue soit effectuée parfaitement. La résistance à l'insuline crée un besoin accru en insuline ce qui provoque une hyperinsulinémie transitoire (Goldstein, 2002).

Le récepteur de l'insuline appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance intracellulaire qui possèdent une activité tyrosine kinase. L'activation du récepteur conduit à son autophosphorylation et ensuite à la phosphorylation sur tyrosine des protéines substrat, particulièrement des IRS (Insulin Receptor substrate). Les effets métaboliques de la signalisation insulinaire sont en priorité transmis par voie de la phosphatidylinositol 3 (PI3) kinases. La deuxième voie, dite mitogénique, aboutit à l'activation des enzymes MAP kinases (mitogen-Activated protein kinases). L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes et déclenchent de nombreux autres. (Capeau, Bastard, & Vigouroux, 2006).

Au niveau du muscle, le glucose est relativement moins capté. Le foie continue à fournir anormalement le glucose. Aussi devant l'incapacité de l'insuline à inhiber correctement la lipolyse, les cellules adipeuses enrichissent le sang en acides gras libres. Cet excès d'acides gras en retour concourt à diminuer encore la captation de glucose par le muscle (Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014). Le tissu adipeux viscéral joue un rôle plus significatif que le tissu adipeux sous-cutané puisqu'il a un accès direct à la circulation porte (Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014)

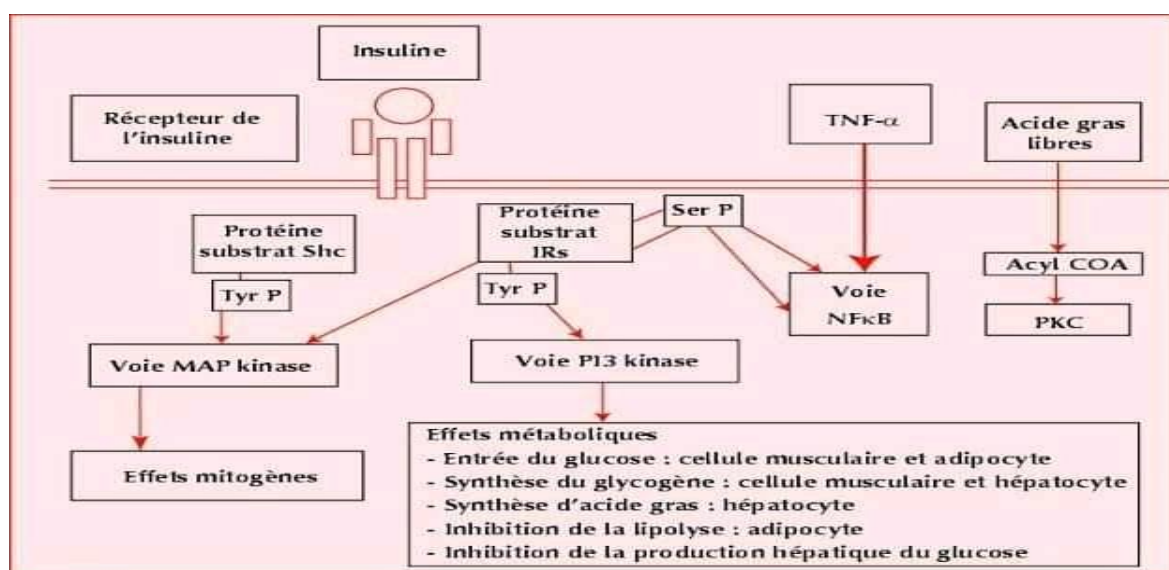


Figure 07: Mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline

(Capeau, Bastard, & Vigouroux, 2006).

TNF : Tumornecrosis facteur

IRS : Substrat I du récepteur de l'insuline

Ser P: Serine peptid

Tyr P: Tyrosine peptide

NFKB: Nuclear factor-KB

PI3; Kinase: phosphatidylinositol-3-OH kinase

PKC : protéine Kinase C

Les adipocytes sont entourés au sein du tissu adipeux de préadipocytes, de cellules endothéliales, de fibroblastes et de macrophage qui participent aux sécrétions de cytokines et chimiokines. En fonction de son état physiologiques, le tissu adipeux module son spectre sécrétoire. Ainsi, dans des situations pathologiques, comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline(Capeau, Bastard, & Vigouroux, 2006).

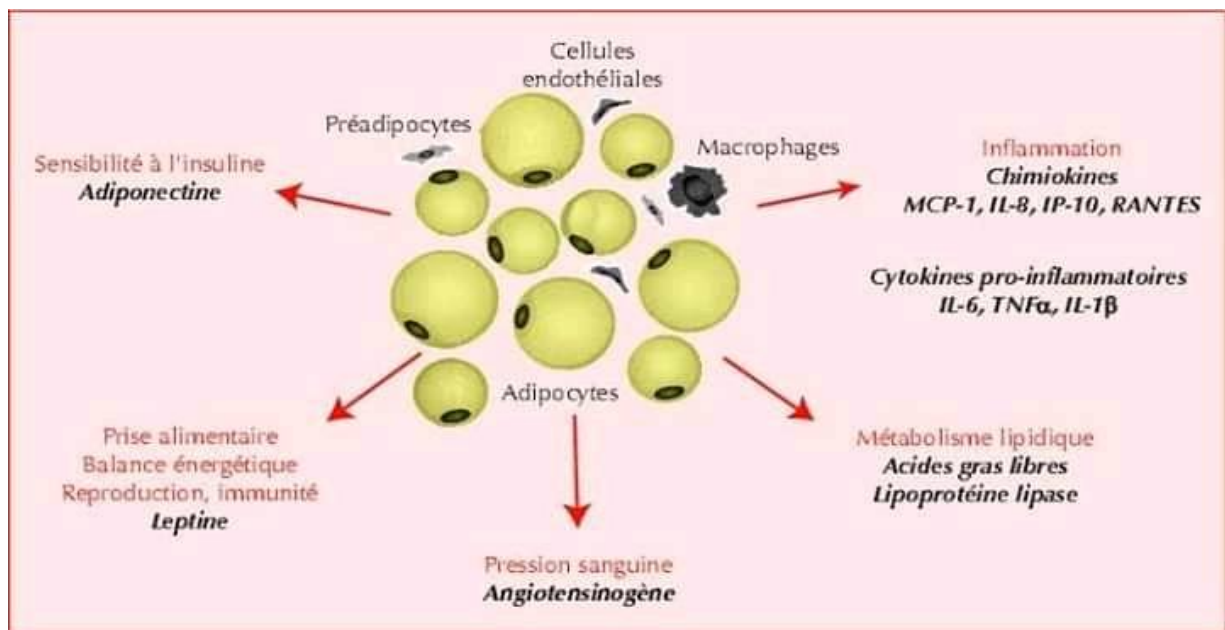


Figure 08: Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte (Capeau, Bastard, & Vigouroux, 2006)

L'insulino-résistance est souvent rapportée lors de grossesses, des traitements par les glucocorticoïdes ou en présence de cytokines (TNF- α : Tumor necrosis factor and IL-6 : Interleukine-6) et de protéine C réactive renseignant sur les états inflammatoires parfois tumoraux. Ces situations favorisent l'installation du diabète de type 2(Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014)

Récemment un débat concernant l'intervention d'un mécanisme mitochondrial a été initié les auteurs rapportent que la résistance à l'insuline dans les muscles serait induite par un dysfonctionnement mitochondrial dû à l'accumulation des lipides interférant avec la signalisation de l'insuline. Il a été montré que le contenu mitochondrial a été réduit de 30% mais continue toutefois à assurer parfaitement la fonction intrinsèque (respiratoire)(**Larsen, Skaaby, Helge, & al, 2014**)

III.2 Défaut de la sécrétion insulinique

Au moment du diagnostic du diabète 2, le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinique est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type 2 est toujours en hypo-insulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insulinosécrétion à son degré d'insulinorésistance (Calanna, Christensen, Holst, & al, 2013). Au cours de l'évolution de l'insulino-résistance, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à produire et à libérer chroniquement moins d'insuline dans la circulation, et donc n'est plus suffisante pour assurer la normo glycémie, en particulier lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres et chez les pré-diabétiques (5 à 10 ans). Ceci conduit à l'épuisement fonctionnel des cellules β survivantes (**Rigalleau, Lang, & Gin, 2007**) (**Kahn, 2001**).

L'aggravation de l'hypo-insulinisme aboutie à long terme (10 à 15 ans) à un état de déficit insulinique ré-activable puis non réactivable limitant l'efficacité des insulino-sécrétagogues oraux au profit de l'insulinothérapie (Calanna, Christensen, Holst, & al, 2013). Cette aggravation est liée à une perte massive des cellules β (de - 40 à - 61 %) et un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation accrue de la néoformation de ces cellules.(**Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014**).

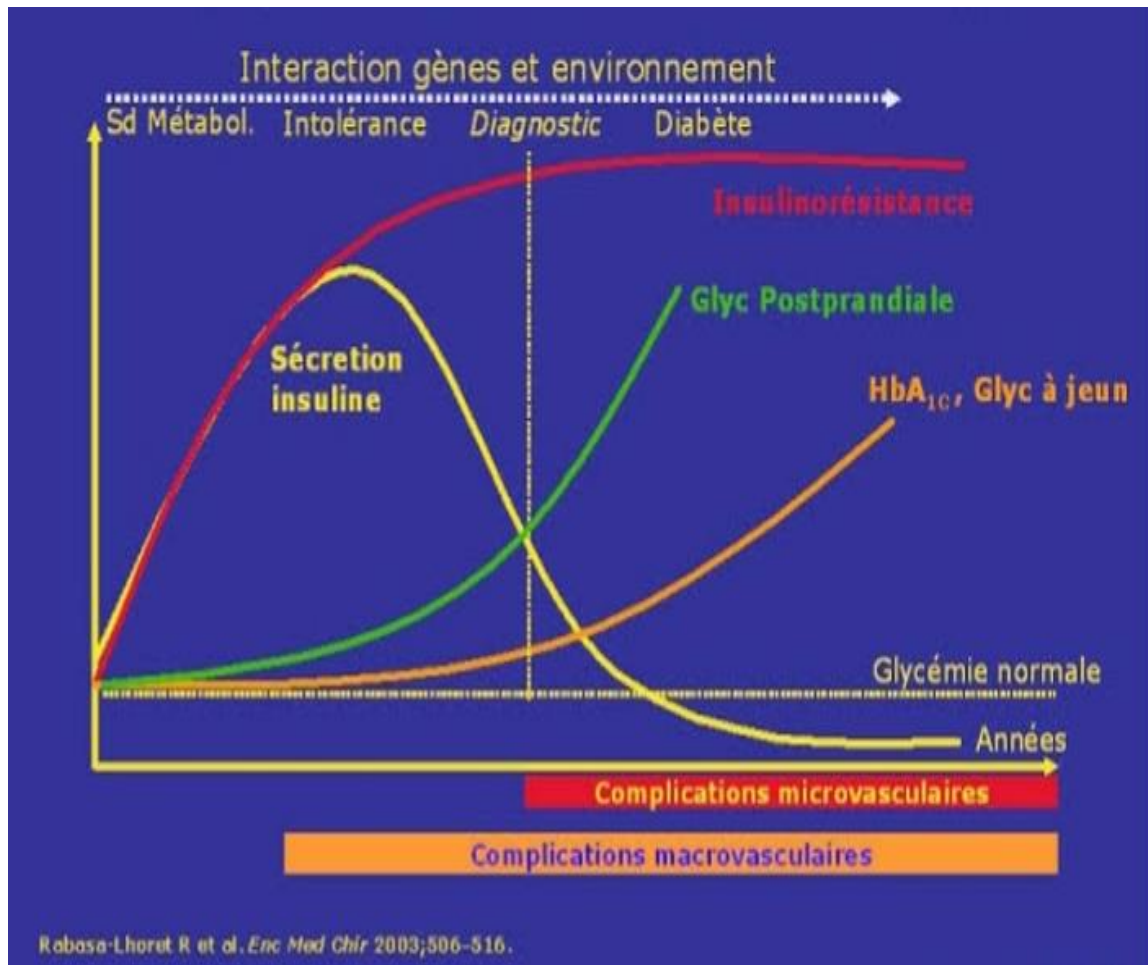


Figure 09 : Histoire naturelle de diabète de type 2 (Rabasa-Lhoret & Laville, 2003).

S'agissant d'une maladie hétérogène, l'état diabétique de type 2 correspond à un éventail de combinaisons des degrés d'altération de ses deux traits phénotypiques majeurs :

l'insulinorésistance et l'insulinodéficience (Levy-Marchal, Fagot-Compagna, & Daniel, 2007)

IV. Facteurs de risques du diabète de type 2

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 sont actuellement identifiés. L'interaction entre certains de ces facteurs d'ordre endogène, biologique et / ou exogènes (facteurs environnementaux), ne fait qu'accélérer la prédisposition des individus.

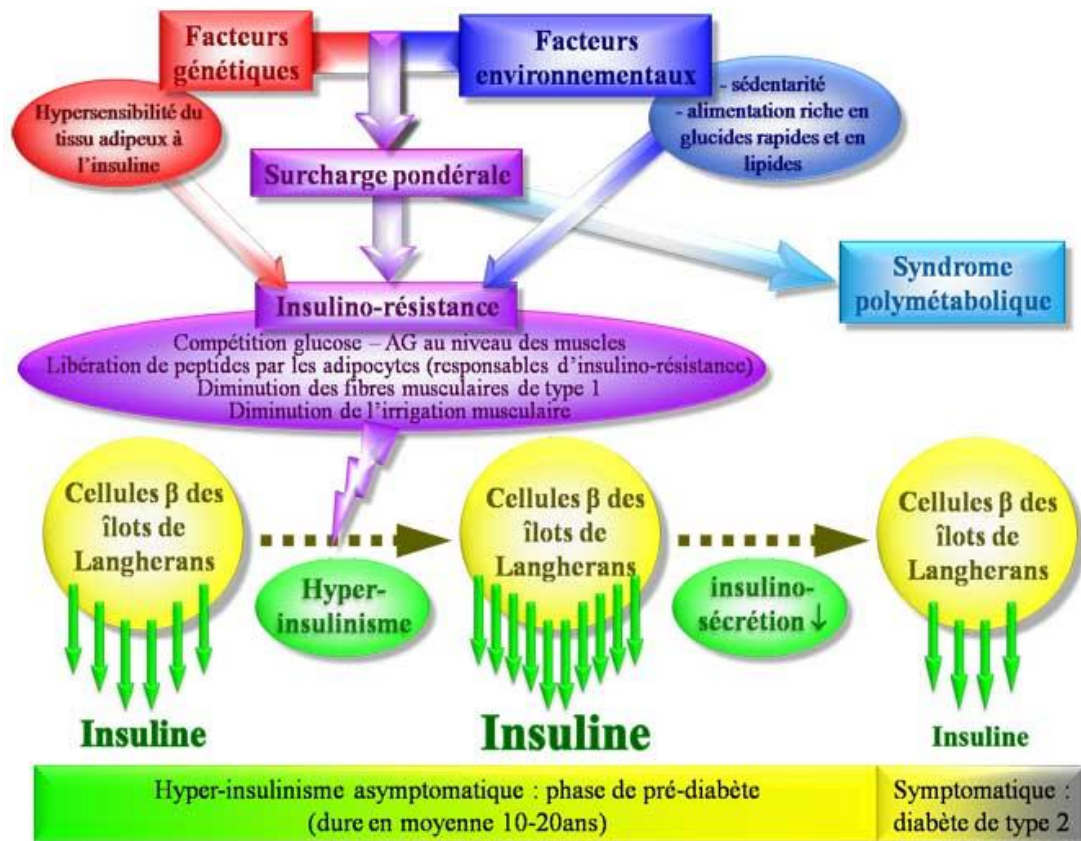


Figure 10: Facteurs de risque et histoire naturelle du diabète de type 2 (MemoBio, 2014)

IV.1 Facteurs de risque génétiques.

Les régions du génome associées au DT2 varient en effet selon les populations étudiées, ce qui souligne le caractère hétérogène de maladie et sa nature polygénique. Le DT2 pourrait être lié à l'association de mutations ou de polymorphismes de gènes « mineurs ». Les gènes incriminés sont nombreux (Substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), Glycogène-synthase musculaire (GSY1), Protéine RAS (RAD), Protéine de liaison 2 des acides gras libres (FABP2), Protéine phosphatase 1(PP1G), Récepteur b3 adrénergique, PPARc, AMP1 (adiponectine), ...)(Guillausseau & Laloi-Michelin, 2003).

IV.2 Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements.

En plus des facteurs de risque génétiques, il existe d'autres facteurs qui en relation avec :

- Alimentation
- Inactivité physique
- Obésité
- Tabac ...

V. STRATEGIE DE DIAGNOSTIC

Souvent méconnu car silencieux, le diabète de type 2 est découvert « trop » tardivement. Le rôle d'un système médical intégré réside dans l'optimisation des actions préventives et dans la performance de prise en charge des malades et ceux qui risquent de la devenir.

V.1 Investigations cliniques.

V.1.1 Dépistage

Au moment du diagnostic du diabète de type 2, environ 50% des patients souffrent d'une atteinte d'organe cibles, telles que néphropathie ou neuropathie diabétiques et 25% d'une rétinopathie. Ces arguments sont souvent mentionnés pour favoriser un dépistage précoce de cette affection.

Il s'agit d'un examen méthodique, mené par des moyens cliniques, instrumentaux ou de laboratoire auprès d'une population à risque à fin d'identifier les maladies au stade préclinique, les indicateurs de la maladie et les facteurs de risques associés. Selon l'OMS, le test de dépistage à adopter doit être simple à réaliser, facile à interpréter, acceptable par la personne à qui il est proposé, cliniquement précis, reproductible dans le temps et dégageant un rapport coût / bénéfice favorable (**Holland, Stewart, & Masseria, 2006**).

Les lignes directrices de déroulement de l'opération du dépistage ou du diagnostic proposé par l'Agence canadienne sont exécutées l'algorithme montré par la figure suivante.

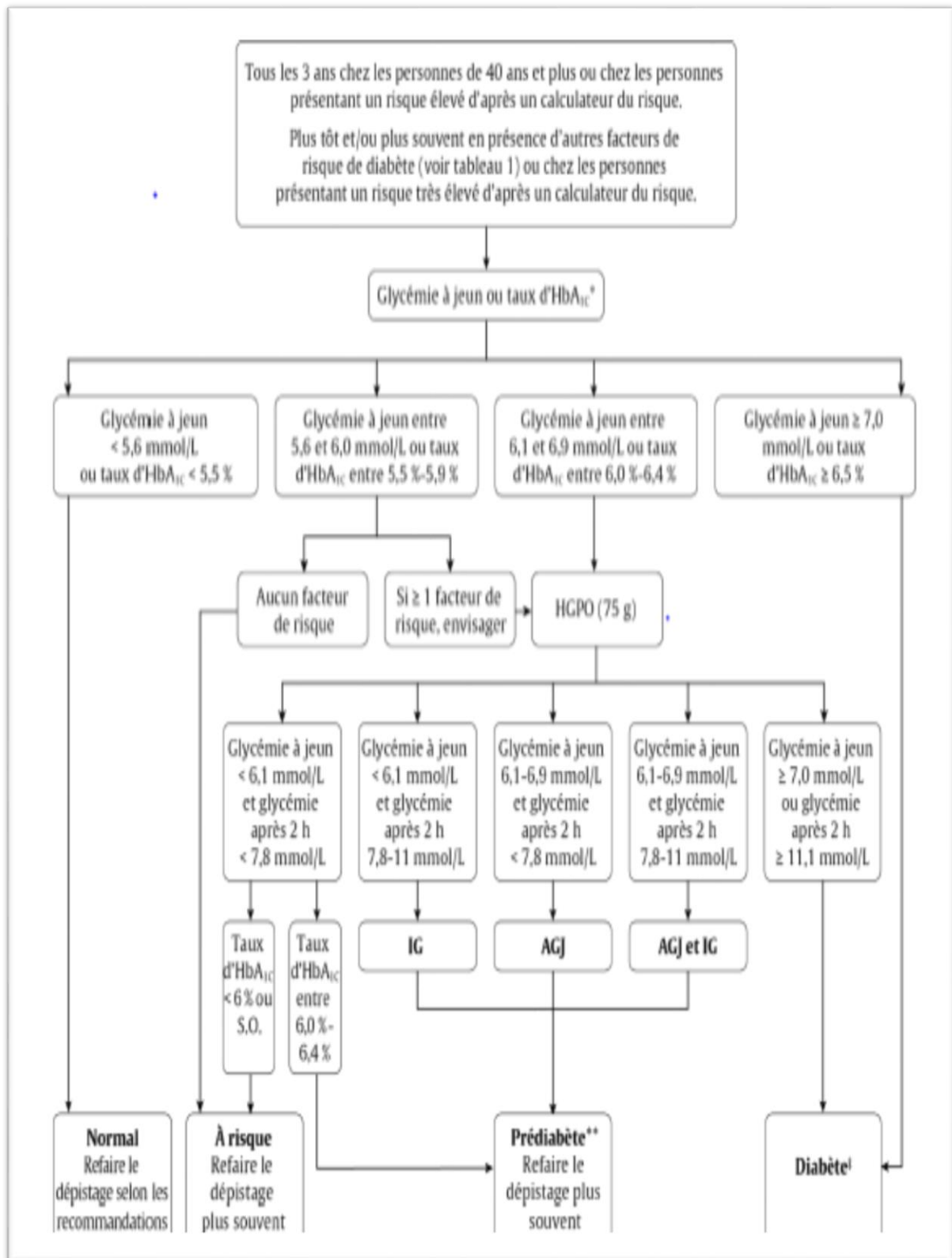


Figure 11 : Algorithme de dépistage et de diagnostic du diabète de type 2 (Organization, 2003) IG : intolérance au glucose, AGJ : Anomalie de la glycémie à jeun .

V.1.2 Examen clinique et symptomatologie.

Des investigations cliniques et anamnestique (familiales, physiologiques et pathologiques) permettent au médecin de bien typer la pathologie. En effet, à ce stade, l'évaluation de l'état clinique général du patient diabétique devrait inclure un examen médical complet et une recherche minutieuse des complications chroniques de la maladie déjà en place. Des examens biologiques de laboratoires sont d'une utilité majeure dans le but de dresser un bilan de base comprenant le bilan des facteurs cardiovasculaires et celui de complications potentielles (Association, Standards of Medical care in Diabetes, 2015)(Diabetologi & Diabetologia, 2014).

V.1.3 investigations biologiques du dépistage.

V.1.3.1 Dosage du glucose sanguin.

Au laboratoire la concentration du glucose est recherchée dans le plasma ou le sérum veineux. Par contre à domicile, le glucose est dosé instantanément sur une goutte de sang, prélevée en général au bout du doigt dans une région riche en vaisseaux capillaires. Le piquage du doigt se fait à l'aide d'un stylo auto-piqueur. Les résultats finaux sont exprimés en grammes par litre (g/l) ou en millimoles par litre (mmol/l)(Maitrejean & Deom, 2008).

V.1.3.2 Hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO

Pour réaliser le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), le patient absorbe en 5 minutes 75g de glucose dilué dans 200 à 300 ml d'eau. La glycémie est alors mesurée toutes les ½ heures pendant 3 heures. L'interprétation des résultats porte essentiellement sur les valeurs glycémiques trouvées à l'état initial et ceux trouvées après 2 heures (Imran, Rabasa-lhoret, & Ross, 2013).

V.1.3.3 Glycosurie

A des taux de glucose dépassant 10 micro-molles par litre d'urine, les diabétologie et endocrinologues orientent en premier lieu leurs investigations vers un diabète sucré. L'analyse est réalisée sur une miction fraîche (Marzouk, Deom, & Rossier, 2008).

Le dosage quantitatif quant à lui, est effectué sur des spectrophotomètres et analyseurs automatisés. Le protocole analytique met en jeu des réactions enzymatiques à la glucoseoxydase. L'analyse est réalisée sur un échantillon d'urine fraîchement émise ou collectée sur les 24 dernières heures. En cas d'analyse différée, il est recommandé de conserver les urines au frais afin d'éviter l'action bactérienne(Marzouk, Deom, & Rossier, 2008).

V.1.3.4 HbA1c « hémoglobine glyquée »

Actuellement, toute la prise en charge qu'elle soit médicalisée ou non, repose essentiellement sur la maîtrise des fluctuations plasmatiques en l'HbA1c, le succès de l'HbA1c en tant que marqueur de l'équilibre glycémique est consolidé par le fait qu'il reflète l'histoire d'au moins trois mois d'exposition des hémoglobines au glucose. Le prélèvement peut d'ailleurs être effectué à tout moment de la journée sans que la personne soit à jeun (**Maitrejean & Deom, 2008**).

Tableau 4 : Corrélation entre l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la concentration en glucose dans le sang (glycémie) (**Association, Standards of Medical Care in Diabetes, 2014**)(**Association, Standards of Medical Care in Diabetes, 2015**)(**Diabetologi & Diabetologia, Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2014**)

PARAMETRE ANALYTIQUE	UNITE	NIVEAUX							
HBA1C	%	6	7	8	9	10	11	12	
	Mmol /L	20	31	42	53	64	75	86	
CONCENTRATION EN GLUCOSE PLASMATIQUE	Mg /dl	126	154	183	212	240	269	298	
	Mmol /L	7	8.6	10.2	11.8	13.4	14.9	16.5	

V.2 Symptomes de l'hyperglycémie.

Chez certaines personnes, l'hyperglycémie peut passer inaperçue. Cependant, au-delà d'un certain seuil, une glycémie trop élevée peut conduire à l'apparition des symptômes suivants :

- Fatigue
- Urines abondantes
- Soif intense

- Faim exagérée
- Perte de poids involontaire
- Irritabilité
- Etourdissements

VI. Complication du diabète de type 2

Symptomatiquement, l'évolution dégénérative du diabète de type 2 se manifeste en Plusieurs endroits du corps humain. Du point de vue clinique , l'évolution finit par générer une multitude de pathologies qui selon leurs degrés de gravité vont conditionner le mode de vie du malade,handicaper son quotidien voire épuiser ses moyens financiers .

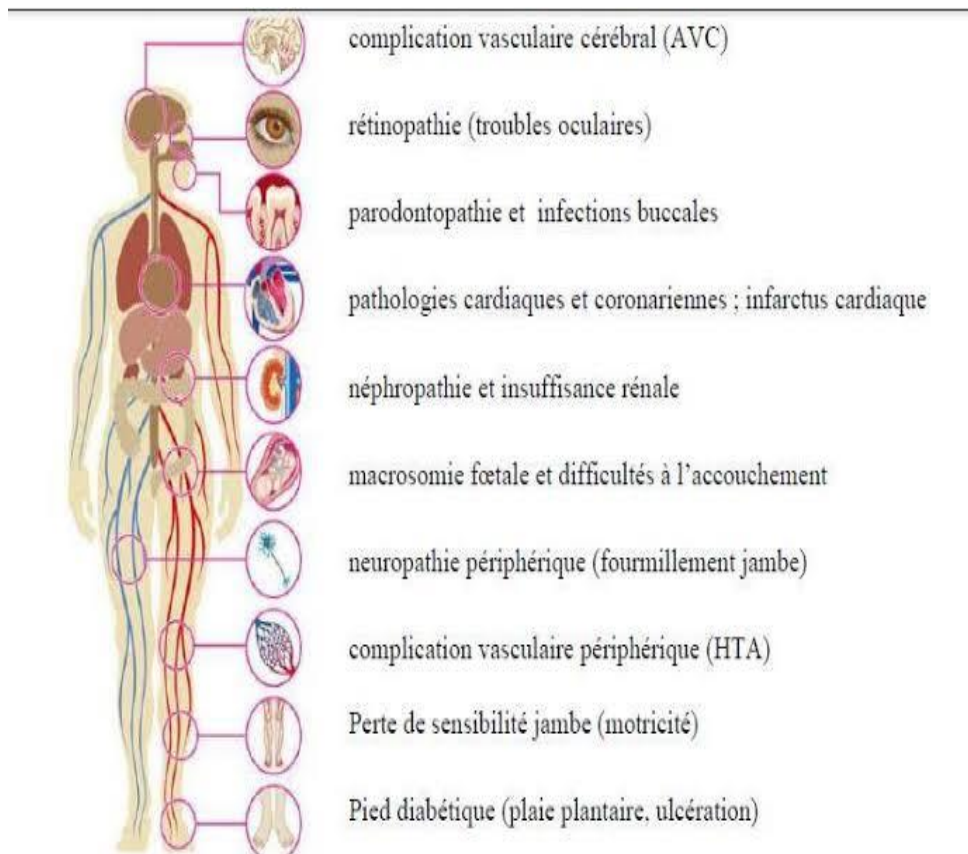


Figure 12 : Localisation des différentes complications micro et macroangiopathiques associées au diabète de type 2 (**diabète, 2013**).

VI.1 Complications microangiopathiques du diabète de type 2

Tout diabétique de type 2 peut un jour présenter des désordres métaboliques graves, constituant souvent une urgence thérapeutique. En phase de complication confirmée, l'hospitalisation devient indispensable. Certaines de ces complications sont en rapport direct avec la maladie (acidocétose et coma hyperosmolaire). Les malades sont aussi exposés aux risques d'hypoglycémies (Dufey, Kohler Ballan, & Phillippe, 2013). et à l'acidose lactique qui peuvent être occasionnés par le traitement pharmacologique.

VI.2 Complications macroangiopathiques du diabète de type 2.

VI.2.1 Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique se manifeste par des lésions des petits vaisseaux qui irriguent la rétine. C'est la première cause de malvoyance et de cécité chez les diabétiques de moins de 60 ans. Le risque croît avec l'évolution du diabète puisque plus de 75% des sujets présentent les symptômes après deux décennies d'ancienneté de diabète (Jeanrenaud & Dreyer, 2012). Globalement, 2% des diabétiques deviennent aveugles. Le mauvais contrôle de la glycémie amplifie la sévérité de cette complication. Le suivi ophtalmologique, tel qu'il est recommandé, doit être au moins annuel pour pouvoir mettre en place l'intervention adaptée (Sanitaire, 2010).

VI.2.2 Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux. Environ 15% des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution. Lorsque la fonction du rein est perdue, la médecine fait recours à la dialyse ou à la transplantation rénale (Jeanrenaud & Dreyer, 2012).

VI.2.3 Neuropathie diabétique.

L'hyperglycémie chronique finit par nuire au fonctionnement du système nerveux. Elle atteint les grandes fibres myélinisées de type A α et β (responsable de la sensibilité proprioceptive et vibratoire) ainsi que les petites fibres A α et β (responsables de la sensibilité thermoalgésiques) (Buyschaert, 2011). La personne ressent alors des picotements, des douleurs et une perte de sensibilité, d'abord aux extrémités (orteils et doigts), puis le long des membres. La neuropathie augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies qui

peuvent générer des ulcères intractables. Selon l'OMS (Isks A, 2009), Le risque d'amputation est dix fois plus élevé chez les diabétiques de type 2 (Jeanrenaud & Dreyer, 2012).

VI.2.4 Complications vasculaires coronariennes

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. A terme, lorsque les plaques obstruent presque complètement les artères (athérosclérose), il y a un risque élevé d'infarctus. Environ les deux tiers des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC (Daily & Wang, 2014). Le risque relatif pour les diabétiques de développer une complication coronarienne se situe entre 2 et 4 fois. Ce taux est plus élevé chez les femmes (Jeanrenaud & Dreyer, 2012). La fragilisation de l'os suite à une mauvaise irrigation, prédispose 5 fois le diabétique aux fractures.

VI.2.5 Complications vasculaires cérébrales

Le risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est de même ordre que l'infarctus cardiaque. Ces incidents surviennent suite à l'Obstruction d'une artère cervicale ou conduisant au cerveau, ou par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. Un diabétique sur deux décède d'une cardiopathie ou d'un accident vasculaire cérébral (Jeanrenaud & Dreyer, 2012). Les incidences de ces deux attaques semblent diminuer durant les deux dernières décennies

VI.2.6 Complications vasculaires périphériques.

Les diabétiques ont un risque accru de développer une maladie vasculaire périphérique (Association, Standards of Medical care in Diabetes, 2015) (Wémeau, Vialettes, & Schlienger, 2014) (Oana A. Velea, 2013). Dans les jambes, les pieds et les orteils, les artères durcissent et se rétrécissent. La circulation sanguine se trouve alors très réduite, ce qui prépare le terrain ischémique. Le risque relatif pour l'artérite des membres inférieurs se situe entre 5 et 10 avec une prédisposition masculine plus prononcée (Hartmann & Grimaldi, 2013).

VI.3 Effet lésionnels

L'hyperglycémie chronique est responsable du déclenchement de divers processus d'altérations fonctionnelles et structurales par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes physiopathologiques et neuropathologiques complexes. L'histoire naturelle des complications débute par des stades d'anomalies fonctionnelles qui sont réversibles par un bon contrôle glycémique, et arrivent à des états de lésions structurales irréversibles (Buyschaert, 2011)

Chapitre III

Traitements du diabète de type 2

I. Traitement par médicaments.

La prise en charge initiale du diabète de type2 doit toujours reposer sur le régime et les modifications des habitudes de vie avant de recourir aux traitements médicamenteux.

De nos jours, il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2. On distingue :

- Les metformines
- Les sulfamides
- Les biguanides
- Les inhibiteurs des alphaglucosidases
- Les glinides
- thiazolidinedione (glitazone)

Ainsi que de nouveaux médicaments tels que :

- Les analogues des GLP-1,
- Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) et
- Les inhibiteurs de cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) permettent de traiter le diabète de type 2 ce dernier aussi peut être traité par chirurgie (métabolique ou bariatrique).

Les nouveaux traitements antidiabétiques disponibles sur le marché présentent des avantages en termes de tolérance et de coût par rapport aux traitements plus anciens (**Scheen & Paquot, 2015**).

Les anciens traitements.

Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux agissant à différents niveaux du métabolisme glucidique (**Sophie & Dumery, 2016**).

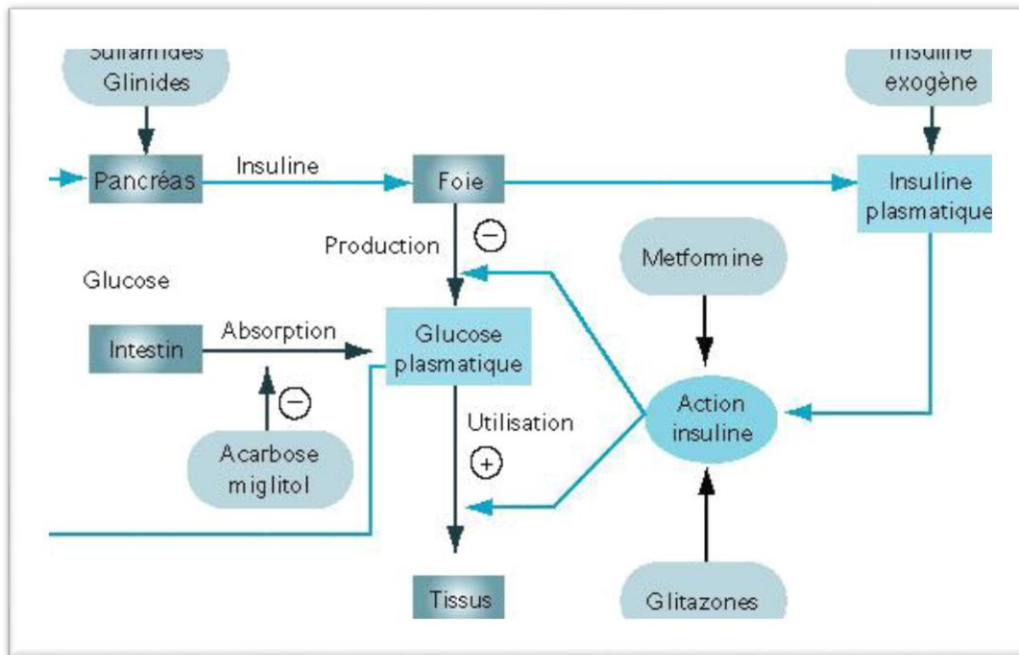


Figure 13 : Lieux d'action de différentes thérapeutiques antidiabétiques (Scheen, André, & Charbonnel, 2001).

I.1.1 Les médicaments de l'insulinorésistance :

a. La metformine.

La metformine a une structure de diméthylbiguanide

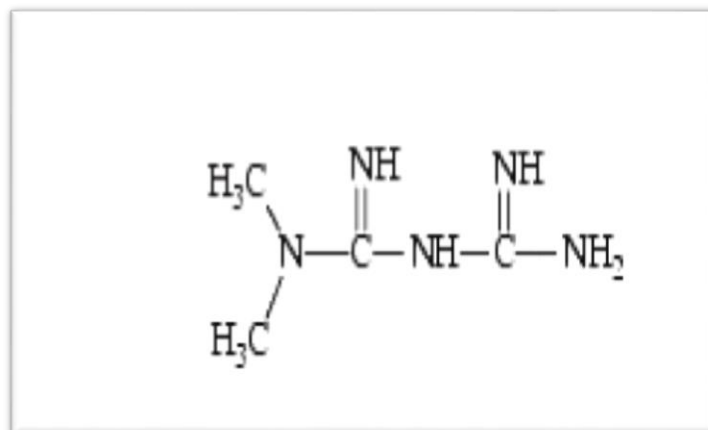


Figure14 :Structure de la metformine (APROHC, 2006).

Mode d'action :

Après plus de 40 ans d'utilisation de la metformine comme antidiabétique oral. Ses mécanismes d'action ne sont pas encore complètement élucidés , et il n'est pas certain que tous les effets observés in vitro soient pertinents pour son action in vivo (Hundal & Inzucchi, 2003) (Setter, Iltz, Thams, & Campbell, 2003). Les trois effets majeurs sont, par ordre d'importance :

- Dans le foie : une diminution de la production de glucose,
- Dans les muscles : une augmentation de la capture de glucose stimulée par l'insuline et une stimulation du métabolisme non oxydatif du glucose (synthèse de glycogène, glycolyse)
- Dans l'intestin : un ralentissement de l'absorption du glucose.

Dans le foie : la metformine est un inhibiteur modéré du complexe 1 de la chaîne respiratoire qui altère la balance énergétique cellulaire. La réduction de la disponibilité en ATP et l'élévation de l'AMP cellulaire induisent une inhibition de la production de glucose par carence énergétique et inhibition allostérique de la fructose-1,6-biphosphatase. L'activation de l'AMPK par l'augmentation du rapport AMP/ATP conduit à une réduction de la lipotoxicité et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (via la diminution de la lipogenèse et l'activation de la β -oxydation) permettant ainsi de rétablir le contrôle de la gluconéogenèse par l'insuline (Stephenne, Foretz, Taleux, & al, 2011) (Natali & Ferrannini, 2006) (Zhou, Myers, Li, & al, 2001).

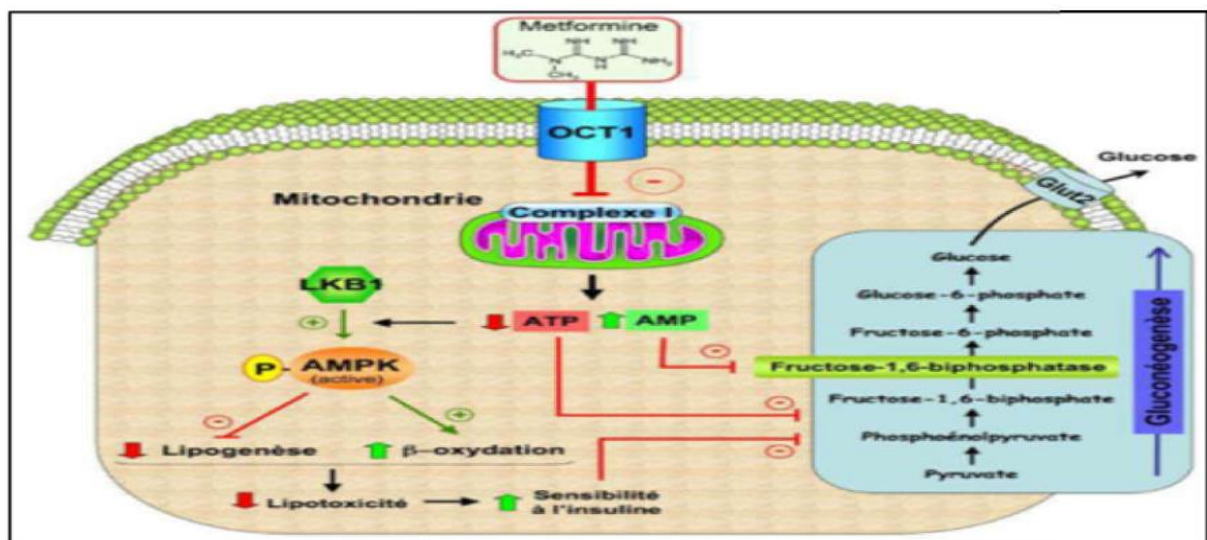


Figure 15 : Inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine (Viollet, Foretz, & Andreelli, 2014).

- Pharmacocinétique :

La demi-vie de la metformine est de 6,5 heures ce qui explique qu'il faille 2 à 3 prises par jour. L'absorption de la metformine n'est pas totale, la biodisponibilité est d'environ 50 à 60%. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 h 30 et l'état d'équilibre en 24 à 48 h. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (Giroir, 2017).

La metformine est excrétée sous forme inchangée au niveau rénal par les mécanismes de filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (Giroir, 2017).

Effet secondaires :

Les plus fréquents sont digestifs : anorexie, nausée inconfort abdominal et diarrhée, ces effets sont moins fréquents si le médicament est pris en cours ou fin de repas et si les posologies sont majorées progressivement ou limitées chez certains patients.

L'effet indésirable le plus grave est l'acidose lactique. Les acidoses lactiques rapportées chez des patients recevant de la metformine sont dues soit à des prescriptions inappropriées soit au non-respect des contre-indications ou des précautions d'emploi : anesthésie ou injection de produit de contraste iodé, insuffisance rénale, état hypoxique, insuffisance respiratoire ou hépatique sévères, ischémie aigue de membre ou infarctus du myocarde a la phase aigüe ou très récent (Giroir, 2017).

b. Lesthiazolidinediones.

La rosiglitazone (Figure 11) et la pioglitazone ont une structure de thiazolidinedione..

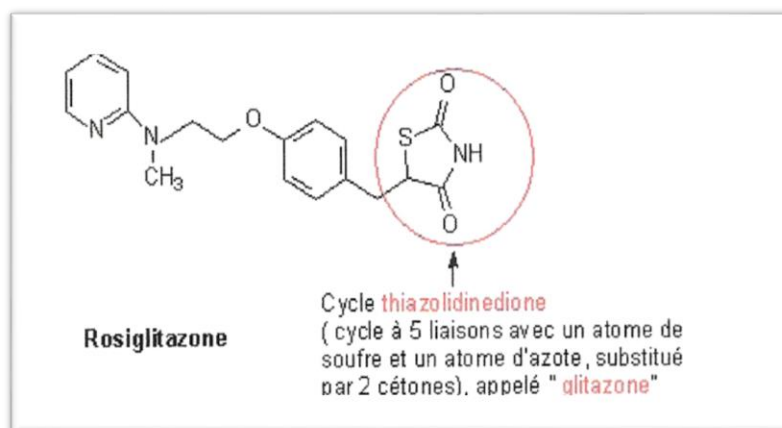


Figure 16 : Structure de la rosiglitazone (APROHC, 2006).

- Mode d'action

Thiazolidinediones (glitazones) sont les antidiabétiques oraux. Elles appartiennent à la famille des médicaments de l'insulinorésistance et sont indiquées dans la prise en charge du diabète de type 2.

Les glitazones sont des molécules hypoglycémiantes. Elles agissent en se liant à des récepteurs présents dans les cellules adipeuses, des muscles et du foie. L'objectif est de les

rendre plus sensibles à l'insuline. Les récepteurs en question sont appelés PPAR pour *peroxysomes proliferator Activated Receptors* (Setter, Iltz, Thams, & Campbell, 2003).

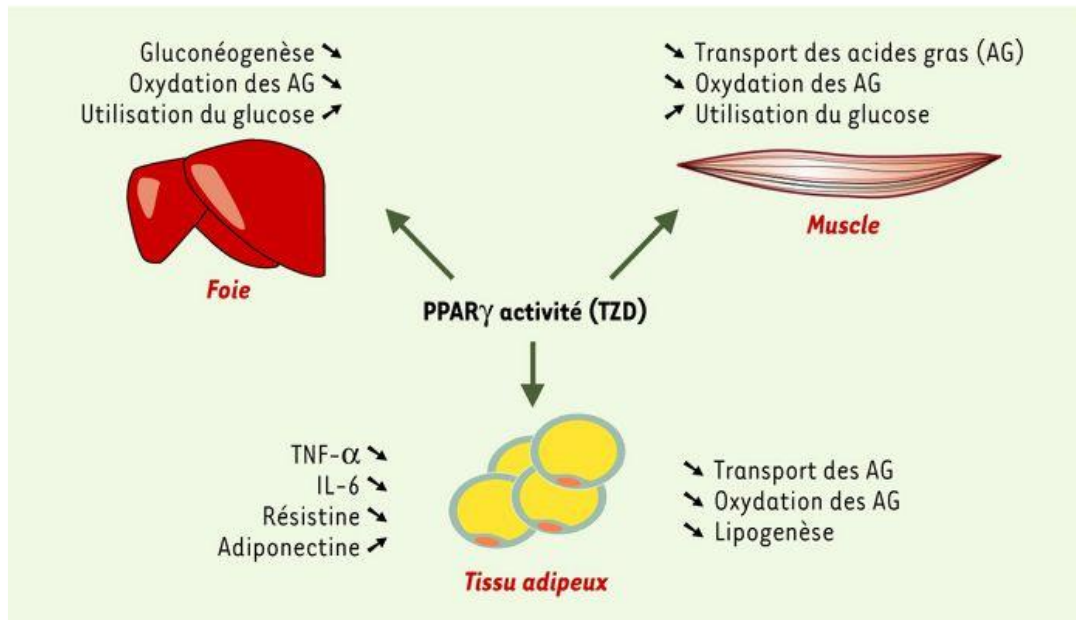


Figure 17: Mécanisme d'action de glitazone. (Dmenzi, 2011).

- Effet secondaire :

Les glitazones sont maintenant interdites en raison de leurs effets secondaires, ils réduisent peut l'HbA1c, ils entraînent une prise de poids et présentent un risque cardiaque et d'autres effets secondaires : infarctus du myocarde, fractures osseuses, atteinte hépatiques, anémie, œdème maculaire, cancer de la vessie... (Setter, Iltz, Thams, & Campbell, 2003).

I.1.2 Les insulinosécréteurs :

a. Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes également appelés sulfonylurées sont représentés par la formule générale suivante « R1-SO₂-NH-CO-NH-R2 » où les radicaux R1 et R2 diffèrent selon les médicaments. Ces radicaux influent sur leur durée d'action et leur demi-vie plasmatique (Giroir, 2017).

- Mode d'action :

Le mécanisme moléculaire d'action des sulfonylurées est de découverte récente. Ces molécules stimulent l'insulinosécrétion en se liant à un récepteur membranaire spécifique (SUR1), exprimé sur la membrane plasmique des cellules β des îlots de Langerhans. Ce récepteur est associé à un canal potassique dépendant de l'ATP (KATP), constitué de 4 sous-

unités Kir (KIR6.2 dans les cellules β), associées chacune à un récepteur SUR régulateur. Les canaux KATP, couplent le métabolisme cellulaire et le potentiel membranaire. La fixation aux récepteurs SUR des sulfonylurées ferme les canaux KATP et entraîne la dépolarisation de la membrane plasmique, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'intrusion du calcium, l'exocytose des vésicules et la libération d'insuline. Cette action emprunte une voie métabolique identique à celle du glucose en « court-circuitant » les premières étapes de la dégradation du glucose qui fournissent l'ATP dont l'augmentation des concentrations intracytoplasmiques ferme le canal KATP (Tielmans, Michelin, Coupaye, Virally, Meas, & Guillausseau, 2007).

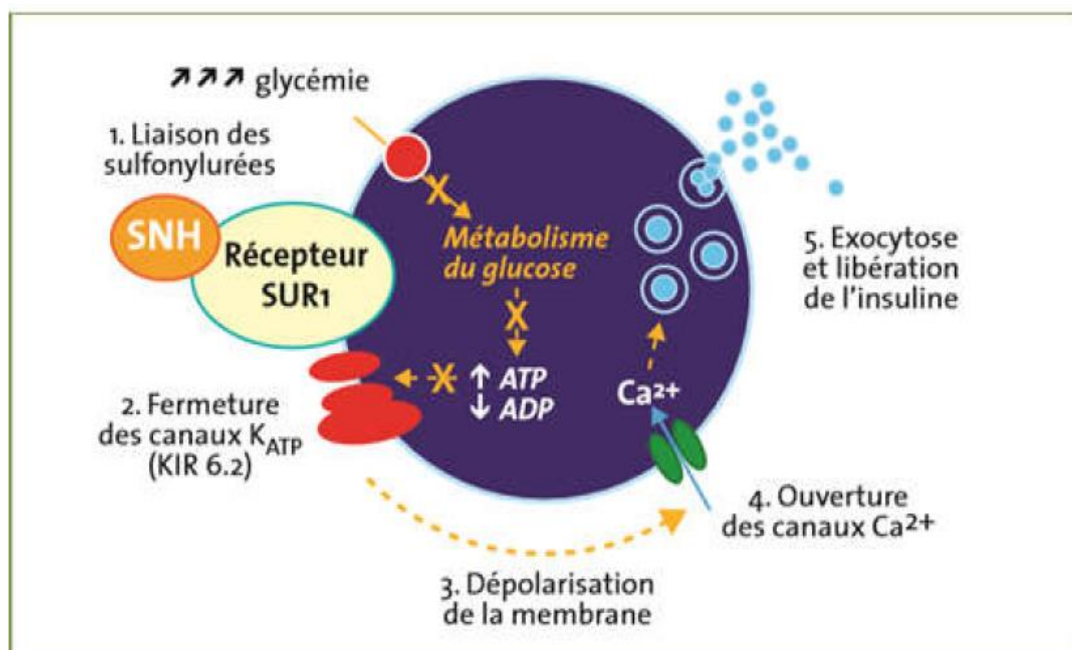


Figure 18 : Représentation schématique de cellule β dans le diabète de type 2 et mécanisme d'action des sulfonylurées (SheriFali, nerenBerG, PullenayeGuM, & al, 2010).

- Pharmacocinétique :

La demi-vie des sulfamides hypoglycémiantes est assez variable, elle est comprise entre 2 et 20 h. La durée d'action est également variable et comprise entre 12 et 70 h. L'absorption est bonne, la biodisponibilité est supérieure à 90 %. La liaison aux protéines plasmatiques est assez importante, elle varie de 50 à 99 %. Les sulfamides hypoglycémiantes subissent un métabolisme hépatique important. Ces deux éléments expliquent les interactions médicamenteuses qui existent avec ce type de thérapeutique. L'élimination se fait principalement par voie urinaire. La fonction rénale doit donc être correcte pour mettre en place un traitement par sulfamides hypoglycémiantes (Giroir, 2017).

Effet secondaire :

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus fréquent associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant. Les sujets âgés et les patients ayant une insuffisance rénale sont les plus exposés aux accidents hypoglycémiques. Les autres facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sous sulfamides hypoglycémiant sont : la prise de boissons alcoolisées, la suppression d'un repas, un exercice physique inhabituel, la prise de médicaments (miconazole, dextropropoxyphène, fluconazole, phenylbutazone, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion), le caractère modéré de l'hyperglycémie avant traitement, une majoration trop rapide des doses de sulfamides hypoglycémiant sont souvent plus graves et plus prolongées que celles observées sous insuline (Dmenzi, 2011).

b. Les glinides

Les glinides sont représentés par une seule molécule, le répaglinide.

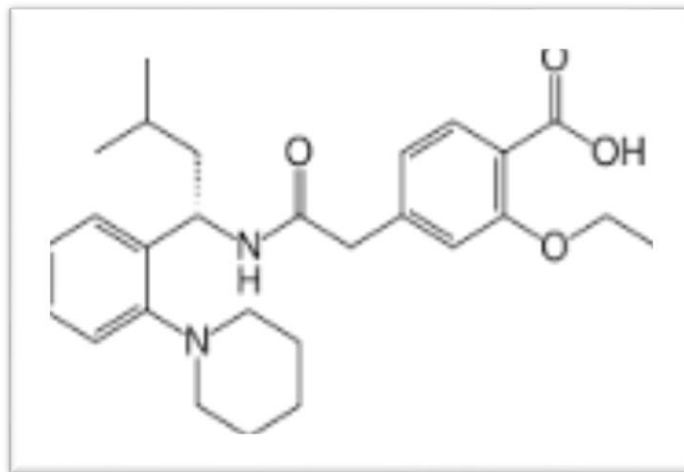


Figure 19: Structure chimique du répaglinide (APROHC, 2006).

- Mode d'action :

Les « glinides » sont des antidiabétiques oraux apparentés aux sulfamides hypoglycémiant. Ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques avec le même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémiant (inhibition des canaux potassiques des cellules β pancréatiques) (Muntz, 2015).

L'effet hypoglycémiant du répaglinide est associé à un mécanisme insulinosécréteur. Ce mécanisme est proche de celui des sulfamides hypoglycémiant car les glinides se fixent sur

les récepteurs aux sulfonylurées SUR1 au niveau d'un site proche de celui où se fixent les sulfamides au niveau du groupement benzamidique (Giroir, 2017).

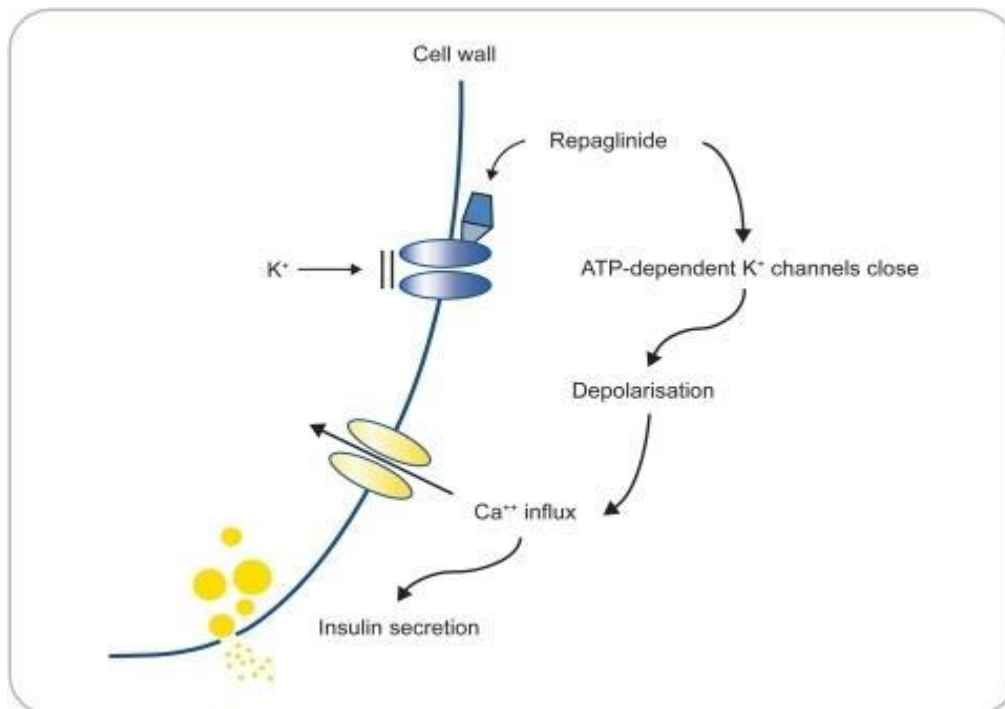


Figure 20 : Mécanisme d'action du répaglinide (Wolffenbuttel & Bruce, 1999).

- Pharmacocinétique :

Une seule molécule est commercialisée en France, le répaglinide est rapidement absorbé et sa concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit sa prise. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 60%. La liaison aux protéines plasmatiques est forte. Sa demi-vie d'élimination est courte. Il est métabolisé par le foie et excrété principalement par la bile. Par rapport aux sulfamides, l'action est plus rapide mais la durée d'action est plus courte (Aurelie, 2011).

- Effet secondaire :

Les principaux effets sont : hypoglycémies, troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, diarrhées), réactions cutanées allergiques (Dmenzi, 2011).

c. Inhibiteur des alphaglucosidases

Il s'agit de pseudo-tétracosaccharides d'origine bactérienne, analogues structuraux des oligosaccharides alimentaires.

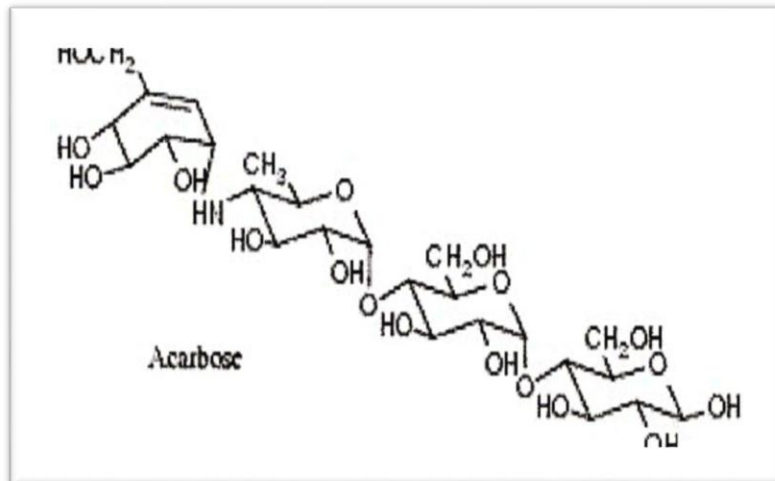


Figure 21 :Structure chimique de l'acarbose (APROHC, 2006).

- **Mode d'action :**

Les inhibiteurs des alphaglucosidases sont des antidiabétiques oraux. Ils sont indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2.

L'inhibiteur des alphaglucosidases n'agissent pas directement sur la sécrétion d'insuline par le pancréas, ni sur la sensibilité à l'insuline des cellules musculaires ou des adipocytes. Comme leur nom l'indique, ils inhibent les enzymes intestinales qui hydrolysent les glucides alimentaires (Hundal & Inzucchi, 2003).

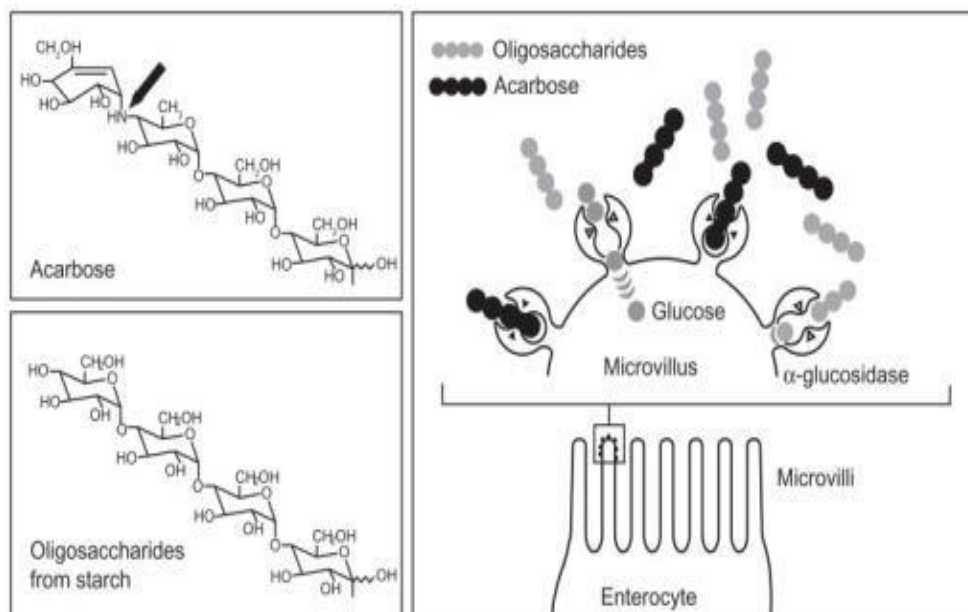


Figure 22 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des α -glucosidases (Rosak & Mertes, 2012).

- Pharmacocinétique :

La demi-vie des inhibiteurs des α -glucosidases est courte (2-3h pour le miglitol et 5-6 h pour l'acarbose). L'absorption de ces molécules est très faible, la biodisponibilité de l'acarbose est inférieure à 1 %. Le miglitol est excrété sous forme inchangée au niveau urinaire tandis que l'acarbose est éliminé de façon mixte urinaire et biliaire (**Giroir, 2017**).

- Effet secondaire :

Les principaux effets indésirables sont : troubles digestifs (flatulences, météorismes, douleurs digestives conduisant souvent à un arrêt du traitement), occlusions ou subocclusions, élévation des transaminases, réactions cutanées (**Aurelie, 2011**).

I.2 Les nouveaux traitements et les cibles thérapeutiques.

En 2012 un groupe d'expert diabétologues avait publié une position statement, au nom de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the study of Diabetes (EASD), à propos du traitement de l'hyperglycémie du diabète de type 2 (DT2) (**Inzucchi, Bergenstal, Buse, & al, 2015**).

L'approche était essentiellement centrée sur le patient, tant en ce qui concerne la cible glycémique à atteindre (niveau d'hémoglobine glyquée ou HbA1c) que le choix des médicaments anti-hyperglycémiantes, en particulier après l'échec d'une monothérapie par metformine. Début 2015, le même groupe d'experts, toujours au nom de l'ADA et de l'EASD, a publié une version actualisée de ces recommandations (**Inzucchi, Bergenstal, Buse, & al, 2015**) (**Inzucchi, Bergenstal, Buse, & al, 2015**).

En effet, depuis 2012, une nouvelle classe d'agents anti-hyperglycémiantes a été commercialisée dans de nombreux pays, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (Scheen A., Pharmacodynamics, 2015), et de nouvelles options de combinaisons thérapeutiques sont désormais possibles. Par ailleurs, les données concernant les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), appelés aussi gliptines (**Scheen A., , 2015**) (**Scheen A., 2015**), et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), avec notamment le développement des formulations en injection hebdomadaire.

I.2.1 L'effet incrétine :

- Description de l'effet incrétine :

L'effet incrétine a été décrit depuis plusieurs années par Nauk et al. cet auteur démontra que la réponse insulinaire après administration de glucose per os est nettement plus importante

que par voie intraveineuse. D'après cette étude, la sécrétion de ces hormones est d'origine digestif.

La sécrétion insulinique faisant suite à une charge orale en glucose est nettement plus importante que celle administrée par voie intraveineuse. Cette différence est appelée l'effet incrétine et correspond à peu près à 60% de la riposte insuliniqdes cellules β (Stockmann, Ebert, & Creutzfeldt, 1986). L'effet incrétine est lié à la libération de deux hormones intestinales : le GLP-1 et le GIP. La sécrétion insulinique induite par l'effet incrétine est déficitaire chez le patient diabétique de type 2, expliquant en partie son inaptitude à maintenir un état d'euglycémie (Pilgaard, et al., 2009) (Tofit-Nielsen MB, 2001).

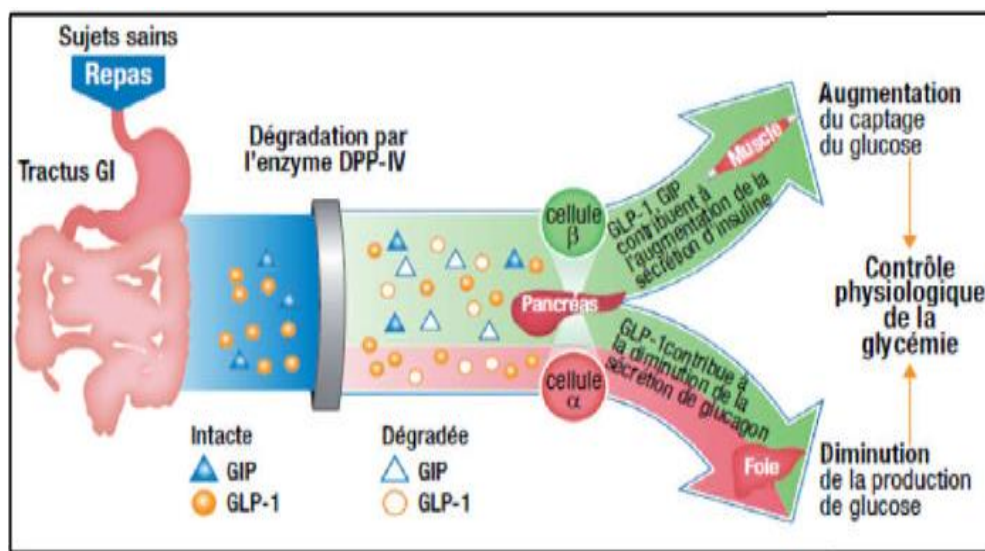


Figure 23 : Effets biologiques des incrétines (GIP et GLP-1) (Baggio & Drucker, 2007) (Drukher, 2003).

Les hormones incrétines sont produites par les cellules endocrines de l'intestin grêle en réponse à l'apport d'aliments. Parmi elles, on identifie le GLP-1. Produit par les cellules L situées dans la partie distale. Sa production, sous la dépendance du glucose, induit une stimulation des cellules β , une diminution de la production de glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique ainsi qu'une augmentation de la satiété avec réduction de l'appétit (Preumont, 2009).

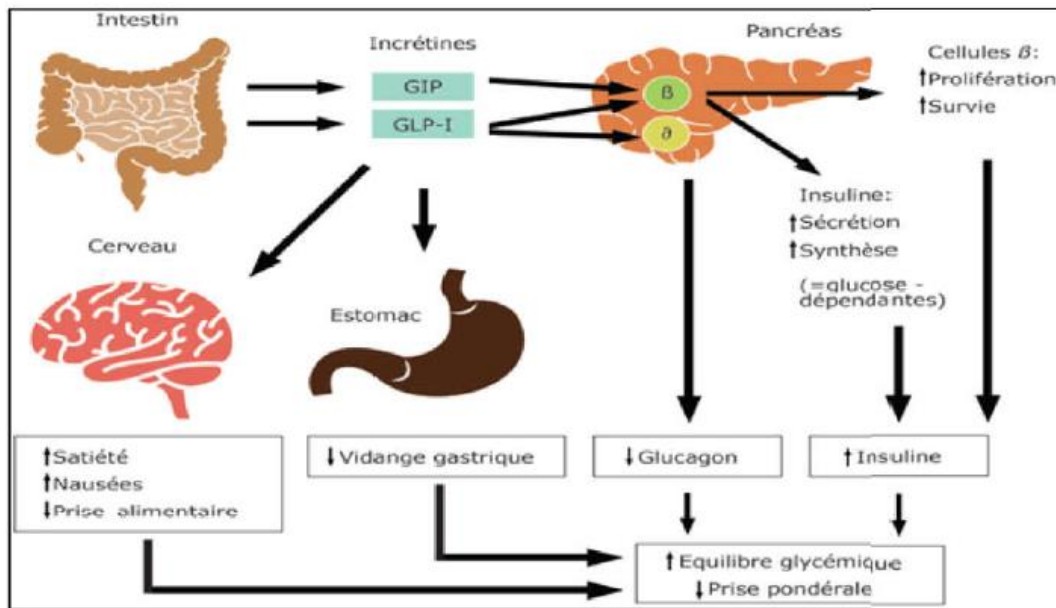


Figure 24 : Effets du GLP-1 et du GIP sécrétés en réponse à la prise alimentaire (Marques, R, F, & al, 2015).

Le GLP-1 a une courte demi-vie, à peine 1 à 2 minutes, en raison de sa dégradation rapide par la dipeptidyle peptidase-4 (DPP-4). Ce peptide aux propriétés particulièrement intéressantes ne peut donc pas être utilisé tel quel en pratique de terrain.

Le GIP est quant à lui produit par les cellules K situées dans la partie plus proximale de l'intestin, avec une demi-vie de 5 à 7 minutes. Il stimule aussi la sécrétion d'insuline, en réponse au glucose et aux acides gras.

Ces deux peptides, GLP-1 et GIP, se lient à des récepteurs spécifiques de la cellule pancréatique β et potentialisent donc la sécrétion insulinaire en présence de glucose. Cela signifie qu'ils n'ont pas d'effet sur cette sécrétion en l'absence du nutriment et qu'il n'y a pas de riposte insulinaire accrue lorsque la glycémie est basse ou normale. De la même manière, ils n'inhibent pas la sécrétion de glucagon en cas hypoglycémie (Preumont, 2009).

a. Traitement par agonistes de GLP-1 : incretino-mimétiques.

L'exénatide.

L'exénatide est un analogue du GLP-1 résistant à la dégradation induite par la DPP-4 comme le GLP-1, l'exénatide ralentit la vidange gastrique, diminue la sécrétion de glucagon et potentialise la sécrétion glucodépendante de l'insuline par le pancréas en se liant au récepteur GLP-1-R (GLP-1- receptor), présent au niveau des cellules β . Commercialisée depuis deux ans aux Etats-Unis, l'exénatide est disponible en France le nom de Byetta®. L'administration

se fait par voie souscutanée grâce à un stylo pré-rempli semblable aux stylos à insuline. La posologie recommandée est de $10 \mu\text{g} \times 2/\text{j}$ (Schlienger, 2016).



Figure 25 : Le monstre de Gila (Gila Monster) (Schlienger, 2016).

Seul lézard venimeux d'Amérique du Nord, dont la salive contient l'exendine-4, agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) résistant à la dégradation par l'enzyme intestinale dipeptidylpeptidase IV (DPP-4).

L'action hypoglycémiant de l'exénatide a été évaluée en bithérapie en association avec la metformine (MET) ou les sulfamides hypoglycémiant (SH)(De Fronzo, Rather, Hand, & al, 2005)(Buse, Henry, Kim, & al, 2004) . En association avec les sulfamides, l'exénatide a permis d'améliorer l'équilibre glycémique en abaissant l'HbA1c de 0,86 % au bout de 30 semaines de traitement ; l'équilibre glycémique est essentiellement amélioré grâce à l'abaissement des glycémies post-prandiales. En association avec MET, l'exénatide a permis d'abaisser l'HbA1c de 0,8 %. Comparée à l'insuline glargine (Lantus®) administrée chez des diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés sous bithérapie (Met + SH), l'exénatide procure des résultats similaires sur l'HbA1c (- 1,1 %), essentiellement grâce à une baisse des glycémies post-prandiales (contre une baisse plus importante des glycémies à jeun avec l'insuline); mais alors que les patients sous insuline ont pris 1,8 kg en moyenne dans le groupe insuline, les patients sous exénatide ont perdu 2,3 kg, ce qui fait une différence de plus de 4 kg entre les deux groupes (Heine, Van Gaal, Johns, & al, 2005)! Plus généralement, la prescription d'exénatide s'accompagne d'une perte d'environ 2 kg en 30 semaines. Les

principaux effets secondaires observés sont des nausées, voire des vomissements, surtout en début de traitement, qui ont tendance à diminuer avec le temps sans toutefois disparaître complètement, et qui touchent presque 40 % des patients.

Les analogues du GLP-1 n'entraînent pas d'hypoglycémie : le risque n'est pas plus important avec l'association MET + exénatide qu'avec un placebo ; en revanche, l'exénatide associé à un sulfamide induit des hypoglycémies liées à l'amélioration de l'équilibre glycémique. Il est donc conseillé de diminuer de moitié la posologie des SH au moment de la prescription de Byetta®. L'exénatide est contre-indiqué en présence d'une insuffisance rénale terminale sévère, ainsi qu'en cas de grossesse ou d'allaitement. En raison de ses effets sur la vidange gastrique, il n'est pas recommandé de l'utiliser en présence d'une gastroparésie ou devant une maladie chronique du tube digestif (Halimi, Debaty, Villaret, & al, 2008) (Charbonnel, Karasik, Liu, & al, 2006).

- *Liraglutide.*

Le liraglutide (Novo Nordisk), un GLP-1 modifié, est un autre agent artificiel dérivé du GLP-1. Le liraglutide permet un dosage journalier unique. Le traitement des personnes atteintes de diabète de type 2 avec du liraglutide pendant plusieurs semaines réduit les taux de HbA1c sans augmenter le poids. Le liraglutide entrera bientôt dans la dernière phase des essais cliniques avant l'approbation aux Etats-Unis et en Europe (Avignon & Sauvanet, 2010).

- **Mode d'action.**

L'action du GLP-1 est médiée par sa fixation à des récepteurs spécifiques à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G dont les seconds messagers sont l'AMP cyclique et le calcium. Le récepteur est exprimé au niveau du tractus gastro-intestinal, du pancréas endocrine, des poumons, des reins, du cœur et de plusieurs régions cérébrales. La fixation est responsable d'une activation de l'adénylate cyclase avec comme conséquence, une augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique. Il s'en suit une activation de la protéine kinase A. Le GLP-1 induit aussi une dépolarisation cellulaire, entraînant une augmentation de la concentration cytosolique de calcium qui, dans le cas de la cellule des cellules β (Dmenzi, 2011).

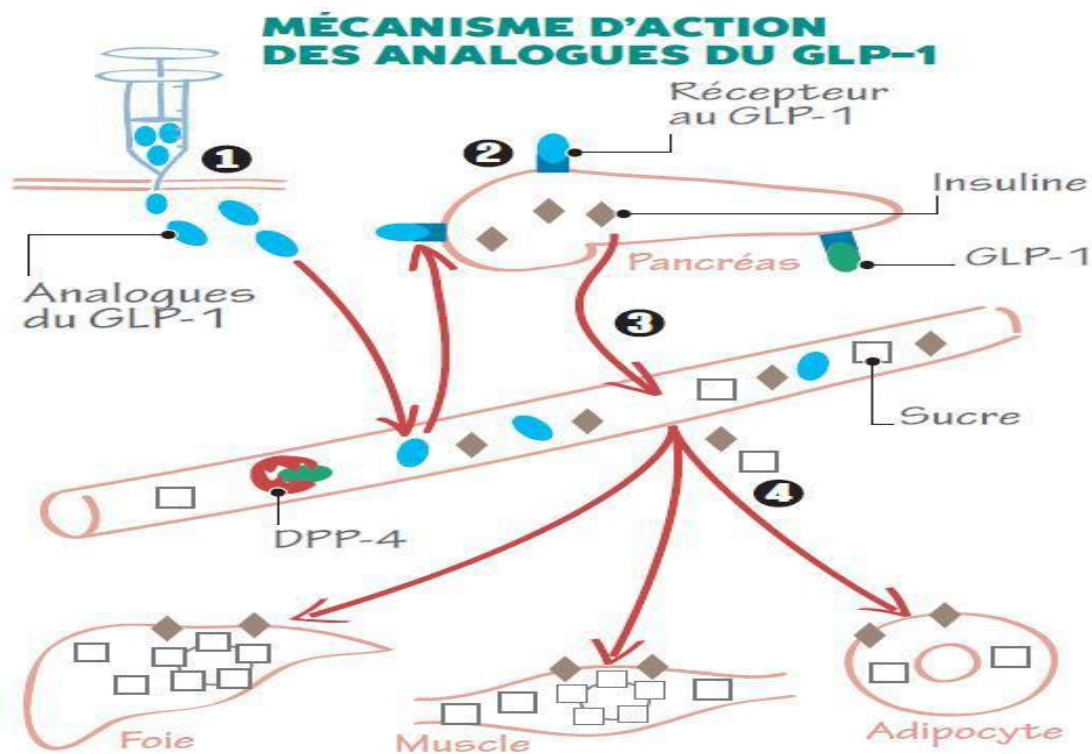


Figure 26: Mécanisme d'action des analogues du GLP-1(Alexandra & Blanc, 2016).

b. Inhibiteurs de DPP4.

Un moyen « physiologique » de majorer les concentrations sanguines de GLP-1 est de bloquer sa dégradation métabolique et donc d'augmenter le produit « en amont ». Ce rôle est assuré par les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), mieux connus sous le nom de *gliptines*, occupent une place grandissante dans la prise en charge des patients DT2. En inhibant l'enzyme DPP-4 qui dégrade le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP), ces agents exercent un effet «incrétine» de stimulation de la sécrétion d'insuline, couplé à une réduction de la sécrétion de glucagon(Scheen A. , 2007). Après échec d'une monothérapie par metformine, les gliptines se placent en concurrence avec les sulfamides hypoglycémiantes, médicaments largement utilisés depuis plus de 60 ans(Scheen A. , 2014), La sitagliptine (Januvia®) est le premier inhibiteur de DPP-4 disponible sur le marché. Il bloque la voie de dégradation du GLP-1 par la dipeptidyl peptidase-4. Ceci se traduit donc par une augmentation prolongée des taux de GLP-1.

Eu égard à cette inhibition enzymatique, sur des bases cliniques, les deux effets principaux des inhibiteurs de DPP-4 sont donc (logiquement) de stimuler la production

d'insuline en présence de glucose et d'inhiber la sécrétion de glucagon, mais moins que l'exenatide, dans une étude d'une durée limitée à deux semaines. Les inhibiteurs de DPP-4 réduisent donc significativement les dérives glycémiques postprandiales et basales.

A l'opposé, il semble que la vitesse de vidange gastrique est moins diminuée que sous exenatide et la satiété non affectée (**Guan, Holcombe, & Macconell, 2008**).

- Mode d'action :

Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 inhibent sélectivement la DPP-4 et ainsi, augmentent de manière indirecte les taux d'incrétines. Le GLP-1 sécrété physiologiquement en réponse au repas est moins rapidement dégradé et peut exercer son effet « incrétine » de façon plus marquée et plus prolongée. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, elles augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules β par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP-cyclique.

En augmentant les taux d'hormones incrétines dans le sang, ils incitent le pancréas à produire plus d'insuline lorsque le taux de glucose dans le sang est élevé. Ils réduisent également la production de glucose par le foie, en augmentant le taux d'insuline et en réduisant le taux de l'hormone glucagon par diminution de sa sécrétion par les cellules α du pancréas. La combinaison de ces actions réduirait le taux de glucose dans le sang et contribuerait à contrôler le diabète de type 2 (**Scheen A. , 2007**) (**Aurelie, 2011**).

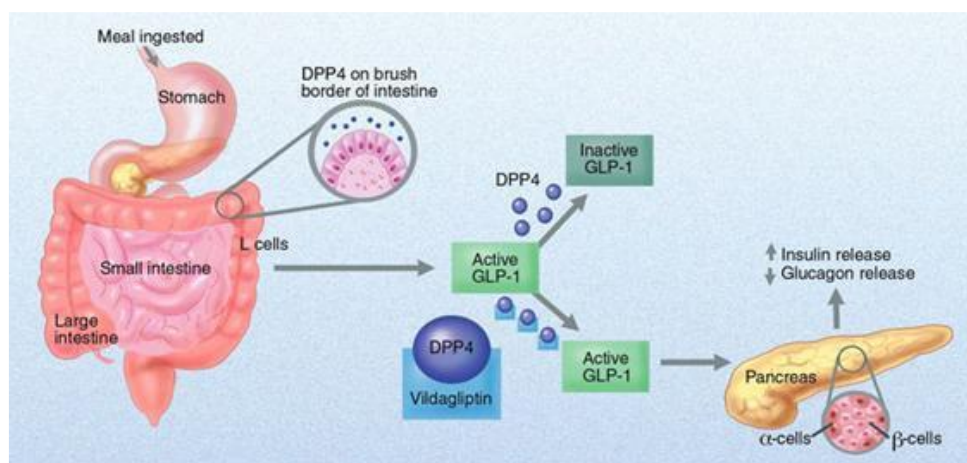


Figure 27 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de DPP4

(**Lauster, Mckaveney, & Muench, 2007**).

I.2.2 Les cotransporteurs Sodium-Glucose.

a. Inhibiteurs SGLT2.

En 2012, les inhibiteurs des SGLT2 n'étaient pas encore disponibles (**Scheen, Radermecker, Emest, & al, 2011**). Depuis lors, trois médicaments de cette nouvelle classe ont été commercialisés au Etats-Unis et en Europe : la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine (**Scheen A. , 2015**). D'autres sont également commercialisés au japon et plusieurs sont en cours de développement (**Nauck, 2014**). Ces médicaments abaissent le seuil rénal du glucose et en augmentent l'excrétion urinaire. Ils améliorent le contrôle glycémique, sans provoquer d'hypoglycémie, entraînent une perte de poids et abaissent la pression artérielle (**Scheen A. , 2015**). Par contre, ils sont associés, surtout chez la femme, à un accroissement modéré des infections génitales mycotiques et à une faible augmentation des infections urinaires basses (cystites). Vu leur mode d'action, leur efficacité s'atténue avec la diminution du débit de filtration glomérulaire et leur utilisation n'est pas recommandée lorsque celui-ci tombe en dessous de 45 ou 60 ml /min selon la molécule **considérée (Scheen A. , Pharmacodynamics, 2015)**.

- Mode d'action.

Le glucose est un substrat essentiel pour le métabolisme énergétique cellulaire. Cependant, comme le glucose est une molécule hautement polaire, il ne franchit pas la bicouche lipidique des membranes cellulaires. Ce passage doit être facilité par des protéines membranaires appelées (transporteurs du glucose). Il en existe de deux types. Le premier comprend les transporteurs du glucose « GLUT » qui facilitent le passage transmembranaire selon un gradient de concentration et ne consomment pas d'énergie. Le second comprend les sodium-glucose cotransporteurs « SGLT » qui favorisent activement le passage du glucose transmembranaire contre un gradient de concentration et requièrent donc de l'énergie. Il existe six sous-types de SGLT, mais seuls les SGLT1 et les SGLT2, essentiellement présents dans l'intestin et les reins, ont été bien caractérisés, ils ont une homologie de structure de 58% (**Scheen A. , Radermecker, Emest, & Jandrain, 2011**).

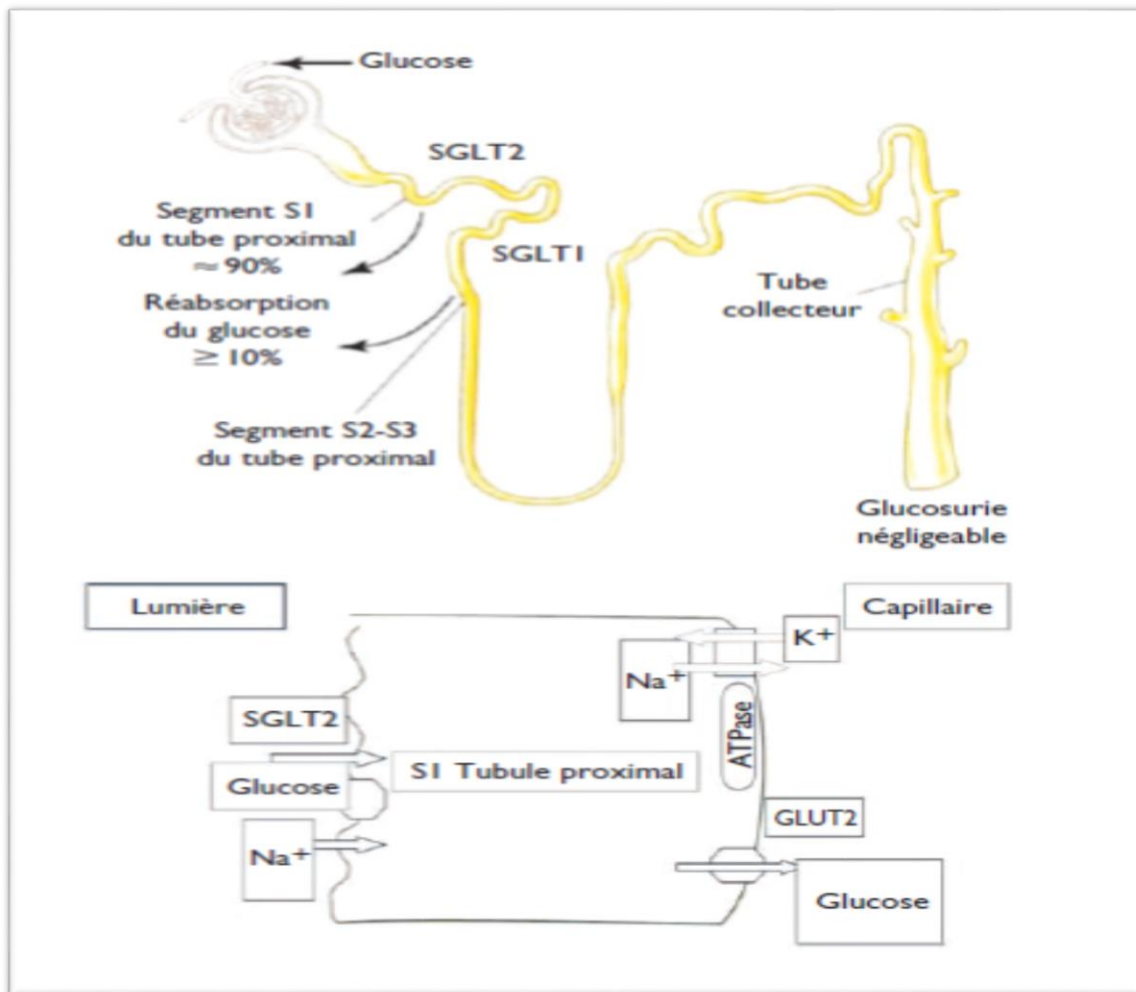


Figure 28 : Illustration du mode d'action des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (Scheen A., Radermecker, Ernest, & Jandrain, 2011).

II. Traitement par chirurgie.

Depuis 2009, la Haute Autorité de santé stipule que les individus pouvant bénéficier de chirurgie bariatrique doivent avoir un IMC, 40 kg/m² ou, 35 kg/m² avec des comorbidités susceptibles d'être améliorées par la perte de poids. Au-delà de son efficacité spectaculaire sur la réduction pondérale, la chirurgie bariatrique constitue un remarquable traitement du diabète de type 2 (DT2) puisqu'elle est associée à une rémission de la maladie chez 55 à 95% des patients, comme l'ont révélé de nombreuses études de cohorte et diverses méta-analyses (Sjostrom, 2014)(Ribaric & al, 2014). Ces dernières années, 4 essais randomisés ont démontré l'impressionnante supériorité à court et moyen terme de la chirurgie bariatrique sur la prise en charge médicale de référence dans la rémission du DT2, avec un recul variant de 1 à 3 ans (Schauer & al, 2014)(Dixon & al, 2008).

Toutes ces études ont permis de renforcer la place de l'approche chirurgicale dans la stratégie thérapeutique du DT2 avec par ordre croissant d'efficacité (**Darmon, 2014**) :

- Anneau gastrique ajustable
- *Sleevegastrectomy*
- *Gastric bypass*
- Diversion biliopancréatique

Elles révèlent que l'amélioration du contrôle glycémique intervient de façon très précoce après l'intervention (surtout après chirurgie induisant une malabsorption), bien avant l'obtention d'un amaigrissement significatif. Ce bénéfice métabolique rapide est lié à la restriction alimentaire et à la perte de poids (diminution de l'insulinorésistance, réduction de la gluco- et lipotoxicité), mais aussi à des modifications de sécrétion de certaines hormones digestives (ghréline, GLP-1, peptide YY...) impliquées dans la régulation de la prise alimentaire et l'homéostasie du glucose (**Dixon & al, 2014**).

Une méta-analyse récente portant sur plus de 1 700 sujets confirme que la rémission du DT2 n'est pas prédite par l'IMC initial (sauf peut-être chez les Asiatiques) et s'avère d'autant plus difficile à obtenir que le patient est âgé, le diabète ancien, l'HbA1c pré-opératoire élevée et le traitement antidiabétique complexe (**Wang & al, 2014**).

➤ **Du bariatrique au métabolique.**

Ces résultats favorables ont fait peu à peu évoluer la vision purement bariatrique de cette chirurgie (objectif: perte de poids) vers une vision plus métabolique (objectif : rémission du diabète). Il devient ainsi aujourd'hui légitime de s'interroger sur le bienfondé de proposer une intervention à des patients DT2 présentant une obésité de grade 1 (IMC 30-35 kg/m²) voire un simple surpoids, lorsque leur diabète est mal équilibré malgré une observance diététique et thérapeutique satisfaisante. Néanmoins, le rapport bénéfice/risque de cette chirurgie chez ces patients reste à déterminer (**Lebovitz, 2013**) ; en l'absence d'études randomisées menées spécifiquement dans cette population, la plupart des sociétés savantes restent prudente sur le sujet comme les Académies de Médecine et de chirurgie en France à l'exception de FID qui, depuis 2011, reconnaît la chirurgie métabolique comme une option thérapeutique chez les patients DT2 présentant un IMC entre 30 et 35 kg/m² à condition que leur diabète reste mal équilibré (HbA1c > 7,5 %) malgré un traitement médical optimisé, en particulier s'il existe des comorbidités liées à l'obésité (**française, 2014**) . La position de la FID se fonde essentiellement sur l'analyse de données d'études d'observation illustrant l'efficacité du

traitement chirurgical de l'obésité sur l'équilibre glycémique et la rémission du DT2 dans cette population particulière.

Plusieurs méta-analyses illustrent la remarquable efficacité de la chirurgie chez ces patients (diminution de l'IMC de plus de 5 kg/m² et de l'HbA1c d'environ 2,5 %, rémission du DT2 dans 55 à 85 % des cas) ; si les résultats pondéraux semblent un peu inférieurs à ceux observés chez les patients avec IMC > 35 kg/m², les résultats métaboliques sont comparables, et le taux de décès (entre 0,02 et 0,4 %) et de complications postopératoires (3 à 10 %) similaires à ceux retrouvés habituellement (Li, 2012)(Ngiam & al, 2014). Pour autant, seules des études randomisées menées spécifiquement chez ces patients avec un suivi à long terme, versus une prise en charge basée sur des modifications intensives du mode de vie et/ou des agonistes des récepteurs du GLP-1, évaluant également le risque de complications, l'impact sur la qualité de vie et les conséquences socio-économiques, nous permettront d'identifier la place réelle de la chirurgie métabolique dans la stratégie thérapeutique du DT2 chez les patients avec IMC < 35 kg/m². Rappelons enfin que rémission n'est pas synonyme de guérison : ainsi dans la célèbre étude suédoise SOS, 72 % des patients DT2 opérés étaient en rémission à 2 ans mais seulement 36 % à 10 ans et 30 % à 15 ans. Cet échappement est plus fréquent lorsque le DT2 est ancien et la fonction β -sécrétoire défaillante, et est fortement influencé par la reprise de poids (ce qui explique le taux plus élevé de récurrence après anneau ou sleeve gastrectomy qu'après gastric bypass).

Partie II

Etude expérimentale

Chapitre IV

Matériels et méthodes

I. Objectif du travail

Objectif principal de ce travail est d'étudier les paramètres épidémiologiques, biologiques et thérapeutiques des patients atteints de diabète type 2.

II. Cadre de lecture :

Nous avons établi une étude rétrospective au niveau de la maison diabétique de la polyclinique LARBI BENMHIDI de l'Etablissement public de santé à proximité EPSP de Sidi Bel Abbès ; nous avons étudié des dossiers de 41 patients des deux sexes confondus atteints d'un diabète type 2 et admis pour une prise en charge thérapeutique, visant à déterminer les caractéristiques épidémiologiques, biologique et thérapeutique de cette population.

III. Critères d'inclusion :

Patients des deux sexes, atteints de diabète type 2 qui suivent au niveau de la maison diabétique

IV. Critères d'exclusion :

Les patients dont leurs dossiers sont incomplets, patients non pris en charge au service,

V. Les variables étudiées :

Pour chaque cas étudié, les différents renseignements anthropologiques (âge, sexe, poids, gravidique...), biologique (dosage d'urée, créatinine, hémoglobine glyquée) et thérapeutiques, étaient consignés sur un dossier

VI. Saisie et Analyse des données :

Le traitement et l'analyse des données statistiques ont été effectués grâce au logiciel EXCEL. 2013. Les résultats sont représentés sous forme de secteurs et d'histogrammes.

Chapitre V

Résultats et discussion

I. Caractéristiques descriptives de notre population

I.1 Les mesures anthropologiques

I.1.1 Répartition selon l'âge des patients

La répartition des patients diabétiques selon leurs tranches d'âge montre que le taux le plus élevé s'observe chez les sujets âgés. Nous avons remarqué aussi que la survenue du diabète est plus précoce chez le sexe masculin, 36% pour la tranche d'âge de 40 à 50 ans, alors que chez le sexe féminin c'est 12% seulement. Cependant, nous remarquons l'inverse chez les patients de plus de 60 ans, le sexe féminin est plus élevé (64% sexe féminin et 43% sexe masculin).

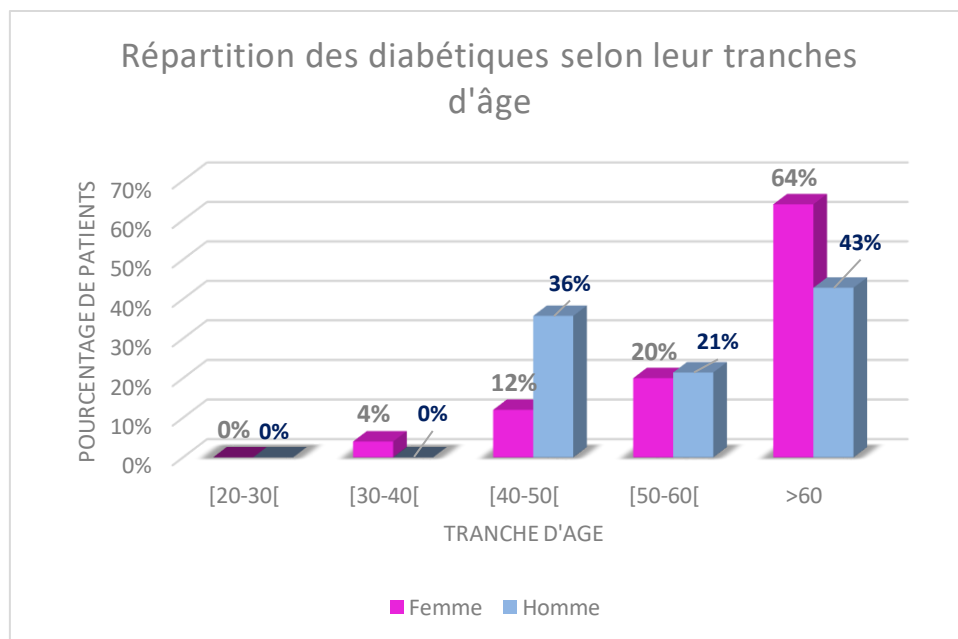


Figure 29: Répartition des diabétiques selon leurs tranches d'âge

I.1.2 La répartition des patients selon le sexe :

Nous percevons que le sexe féminin est plus touché par le diabète que le sexe masculin (63% de femme et 37% d'homme) avec un sexe ratio de 0.59.

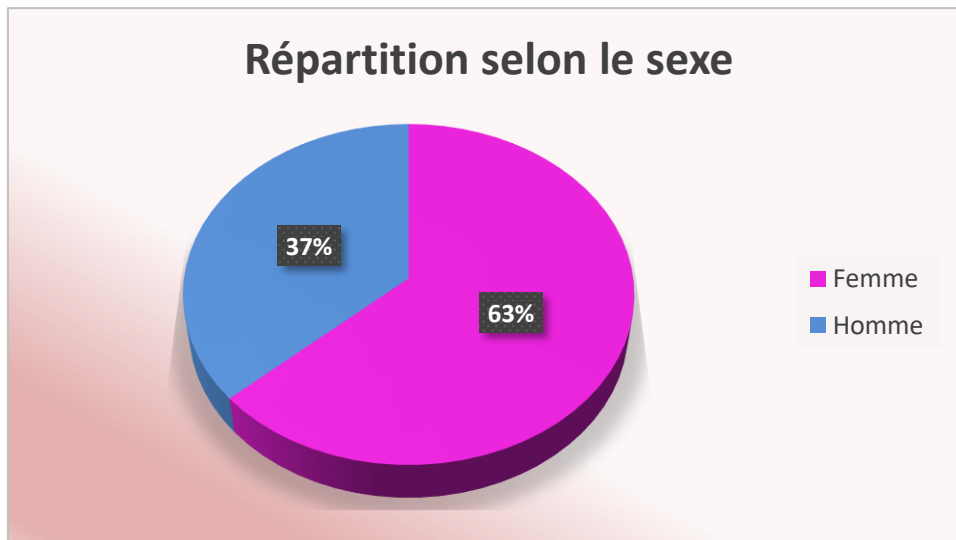


Figure 30: Répartition des diabétiques selon le sexe

I.1.3 Répartition selon la classification le poids gravidique

L'indice de masse corporelle IMC (poids en kg divisé par taille en mètre carré), est mieux interpréter qu'un poids gravidique, par défaut de valeur de taille, nous allons interpréter le poids gravidique de nos patientes en supposant une taille moyenne de 160 cm chez les femmes et 170 cm chez les hommes. Alors nous pouvons considérer que 40% de femmes et 14% des hommes ont un poids normal (50 à 70 kg), 30% de femme et 57% des hommes sont en surpoids (70 à 80 kg), cependant l'obésité est observée chez 30% et 29% de sexe féminin et sexe masculin respectivement, vu la baisse de l'activité.

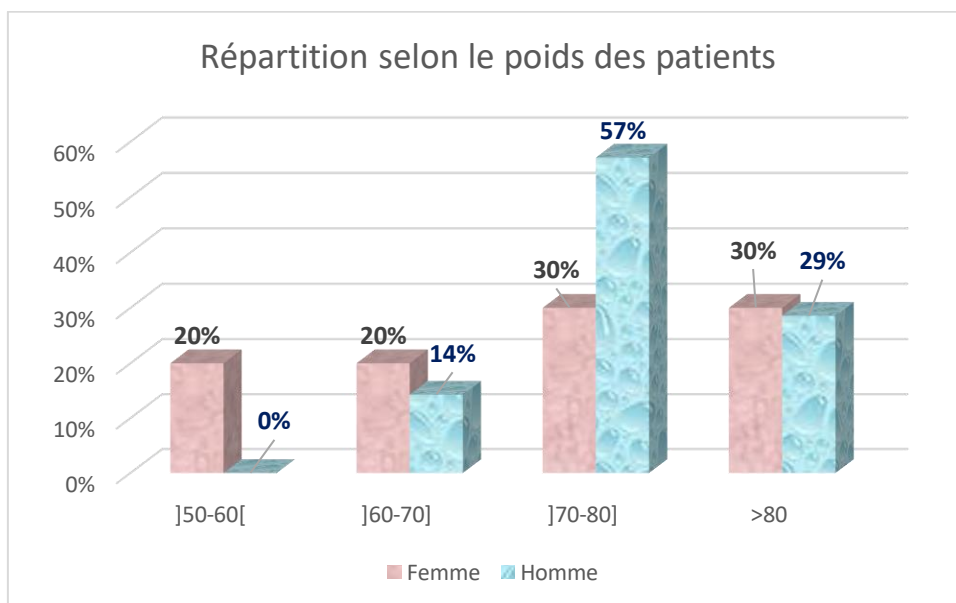


Figure 31: Répartition des diabétiques selon le poids gravidique

I.2 Les mesures cliniques

I.2.1 Répartition des patients selon l'âge du diabète

La répartition des patients selon le nombre d'année depuis la survenue de leur diabète révèle que 54% ils l'ont depuis une année à deux ans et 26% des patients sont diabétiques depuis plus de 7 années.

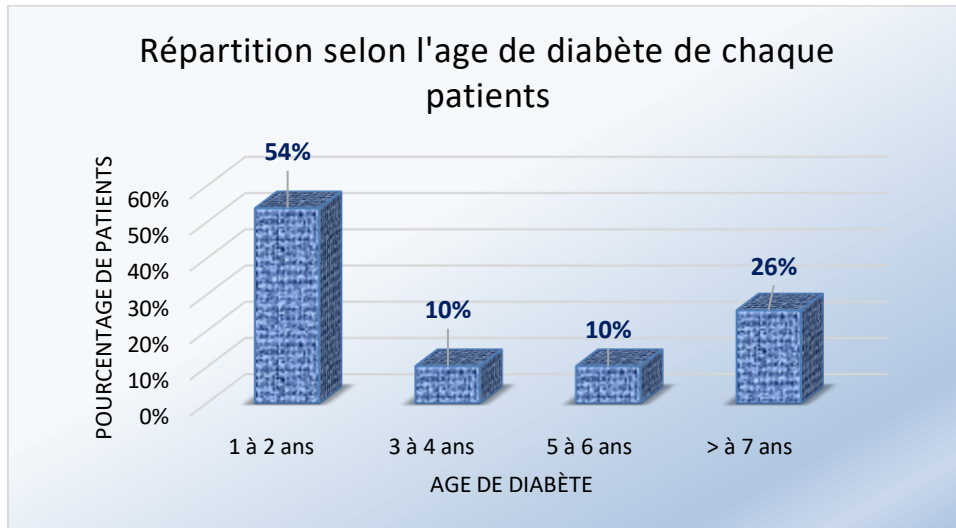


Figure 32: Répartition des diabétiques selon l'âge du diabète

II.1.2 .La répartition des diabétiques selon les complications survenues

La complication la plus repérée est l'hypertension artérielle (HTA) chez 18 femmes et 8 hommes, un cas de goitre, de cardiopathie et d'hépatite C chez le sexe féminin, ainsi qu'un cas de néphrectomie et de cardiopathie chez le sexe masculin.

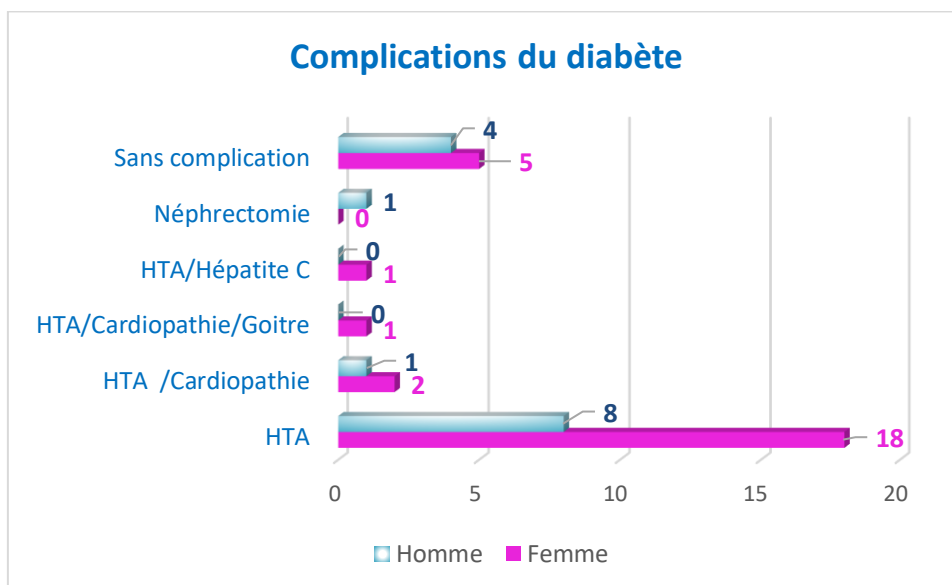


Figure 33: Répartition des diabétiques selon les complications

I.3 Les mesures biologiques

I.3.1 La répartition des diabétiques selon le dosage l'urée

Le taux d'urée dépend à la fois de la fonction rénale, des apports alimentaires protéiques, de la destruction des protéines de l'organisme, de l'âge et de l'état d'hydratation de la personne. Son taux normal est de 0.20-0.50 g/l. D'après les résultats, nous avons remarqué un taux normal chez 76% et 77% du sexe féminin et masculin respectivement, un taux supérieur à la norme pour 24% des femmes et 23% des hommes. La destruction de la fonction rénale est une des complications du diabète type 2 mal équilibré.

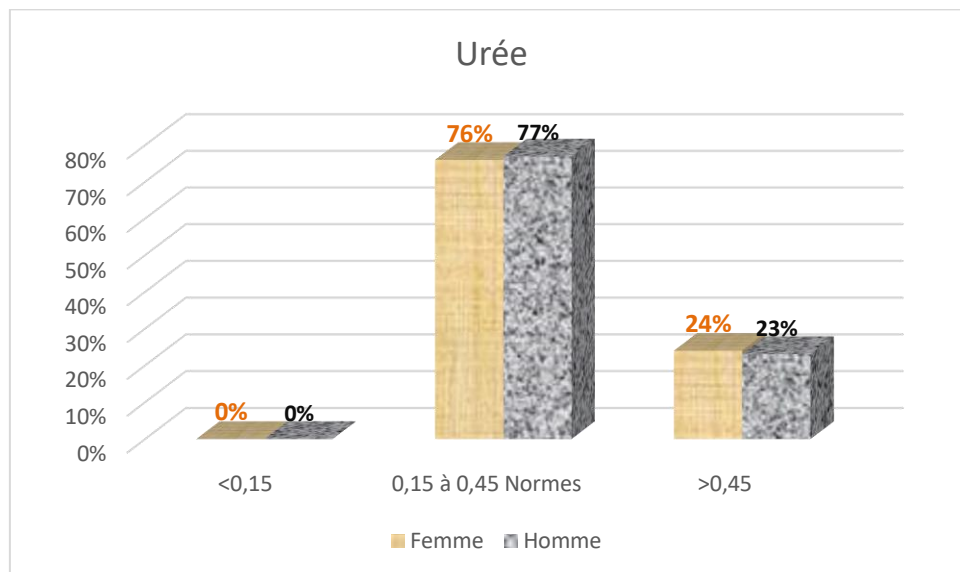


Figure 34: Répartition des diabétiques selon le dosage de l'urée

I.3.2 La répartition des patients selon Créatinine

La créatinine est produite d'une dégradation par les reins de la créatine, une protéine musculaire. Un taux de créatinine élevé est souvent le signe d'une insuffisance rénale. Un taux bas de créatinine peut être le signe d'une myopathie (atrophie musculaire sévère). A un taux normal, la créatine est comprise entre 7-13 chez les hommes et 6-11 chez les femmes. Les résultats enregistrés présentent un taux normal chez 88% et 80% du sexe féminin et masculin respectivement et un taux supérieur à la norme pour 12% chez sexe féminin et 20% chez sexe masculin.

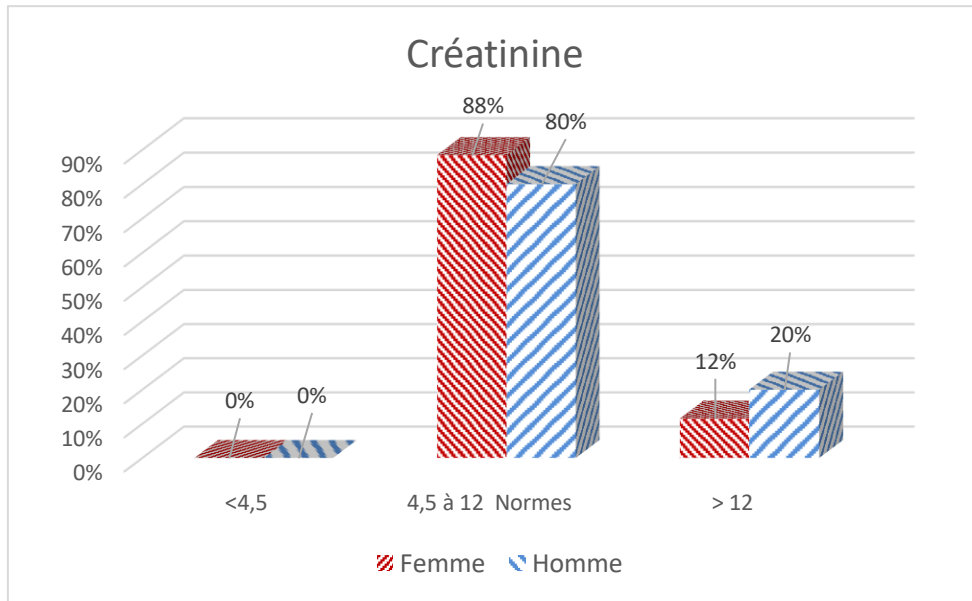


Figure 35: Répartition des diabétiques selon le dosage de la créatinine

I.3.3 La répartition des patients selon le taux de l'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) est le reflet de la glycémie. Tandis que la glycémie capillaire et la glycémie à jeun sont des instantanés de l'état glycémique, l'HbA1c permet, par un dosage sanguin, d'évaluer l'équilibre glycémique sur une plus longue période d'environ deux à trois mois. (Fédération française des diabétiques).

Nos résultats montrent un taux élevé chez 88% du sexe féminin et 87% du sexe masculin, alors que 13% chez les deux sexes présente un taux conforme aux normes.

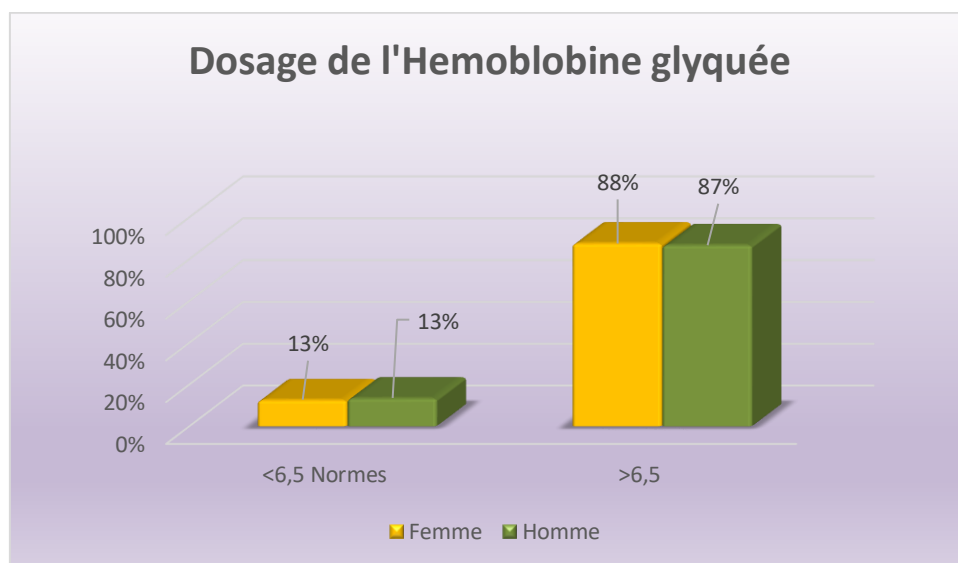


Figure 36: Répartition des diabétiques selon le dosage de l'hémoglobine glyquée

I.4 Schéma thérapeutique

I.4.1 Molécules utilisées dans le traitement de notre population de diabétique

Tableau 5 : Molécules thérapeutiques utilisées

Médicament	Famille	Indication	Maladie
AMLOR	Inhibiteurs calciques	Il agit en relâchant les vaisseaux sanguins. Il dilate également les artères coronaires, ce qui assure une augmentation des apports en oxygène au cœur. Il prévient ainsi les crises d'angine de poitrine.	Le traitement de l'hypertension artérielle, Le traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment en cas d'angor de <u>Prinzmetal</u> .
AMAREL	sulfamides hypoglycémiant	Il permet de diminuer l'excès de sucre dans le sang en favorisant la sécrétion de l'insuline par le pancréas.	Traitement du diabète de type 2
GLUCOPHAGE	biguanides	Il permet de diminuer l'excès de sucre dans le sang sans pour autant favoriser la sécrétion d'insuline, contrairement aux sulfamides hypoglycémiant.	Traitement du diabète de type 2 Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
METFORMINE	biguanides	Il permet de diminuer l'excès de sucre dans le sang sans pour autant favoriser la sécrétion d'insuline, contrairement aux sulfamides hypoglycémiant.	Traitement du diabète de type 2 Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
TAHOR	<u>hypolipidémiant</u> famille des statines	Permet d'abaisser les taux de cholestérol, de triglycérides circulant dans le sang. Diminue le risque les problème cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).	traitement des excès de cholestérol associés ou non à un excès de triglycérides
ASPÉGIC	Aspirine	Possède de nombreuses propriétés antalgique et antipyrétique, mais aussi anti-inflammatoire à dose élevée, et fluidifiant du sang.	Pour faire baisser la fièvre et dans le traitement des douleurs diverses, Dans le traitement des rhumatismes inflammatoires.

I.4.2 Démarche thérapeutiques des patients de diabète type 2 :

Tableau 6 : Les différents traitements prescrits aux malades

<i>Traitement</i>	<i>Fréquence</i>
• Amarel/Metformine500	1
• Amlor/Glucofage1000	3
• Amlor/GR850/Glycophage850/Aspejic	1
• Aspejic/glucofage850	2
• Aspejic/Glucofage1000/Tahor	1
• Aspjic/ MetformineGR850/Amlor	1
• Glycophage1000/Amlor/Tahor	1
• Glycophage1000mg	3
• Glucofage500	1
• Glucofage850	4
• Glycophage1000/Amlor/LT4 150	1
• Metformine/Aspejic/Amlor	2
• Glycophage850/Amlibon10/Tahor	2
• MetformineGR850/Amlor	2
• MetformineGR850/Aspejic	2
• MetformineGR850/Aspejic/Glucofage850	1
• GR850/Glucofage/Amaler/Tahor/	1
• Metformine/Aspejic/Amlor	2
• Metformine/Tahor	1
• Tahor	1
• Metformine	2
• Régime	6

II. Discussion

D'après le tableau ci-dessus nous remarquons que plusieurs molécules sont utilisées ainsi que des différentes associations thérapeutiques sont mises au point pour chaque malade selon les exigences.

Le premier traitement représente la METFORMINE ou bien le GLYCOPHAGE, ils favorisent l'action de l'insuline dans l'organisme, diminuent la production de sucre par le foie ainsi que l'absorption intestinale du glucose. Ils n'ont pas d'action directe sur la sécrétion d'insuline par le pancréas. Ils sont en général prescrits en première intention chez les personnes présentant un surpoids. Les doses sont prescrites au dépend de la glycémie à jeun, si cette dernière est élevée on passe de 850 à 1000.

Lorsque la Metformine ne suffit pas à contrôler la glycémie, il y a association avec les médicaments stimulant la production d'insuline (sulfamides hypoglycémiant) soit AMAREL Ce médicament stimule la libération d'une plus grande quantité de l'insuline par le pancréas. Il est prescrit le plus chez les patients qui ne présentent pas de surpoids.

L'association de AMLOR l'inhibiteur calcique aux antidiabétiques, est pour son effet hypertenseur prescrit pour les patients hypertendus. TAHOR, qui fait partie de la famille des statines, est un médicament anticholestérol (dits hypolipémiants) vise à diminuer les taux sanguins de cholestérol et de triglycérides. Il est prescrit soit en prévention primaire, même dans le cas où le patient présente un bilan lipidique normal mais il a plusieurs facteurs de risque, soit en prévention secondaire c'est-à-dire que le cholestérol est élevé.

Cependant la prescription de la molécules d'ASPEGIC comme prévention primaire car son utilisation réduit le risque d'événement vasculaire.

En fin nous remarquons qu'il y a six patients qui ne prene aucune médication à part le régime alimentaire, c'est la première chose à faire après un diagnostic de diabète type 2, mais si après 4 à 6 mois, il n'y a pas de baisse de glycémie plus particulièrement d'hémoglobine glyquée alors, il y a passage aux antidiabétiques oraux. Dans notre série nous avons remarqué que parmi ces patients il y a ceux qui sont récemment diagnostiqué et d'autre qui ont un diabète plus ancien mais présente des Hba1c inférieur à 6.5%.

Comme discussion globale, et d'après notre échantillon, nous avons supposé que les sujets âgés sont les plus concernés par le diabète, cependant la survenue du diabète est plus précoce chez le sexe masculin peut être dû au tabagisme. Nous avons aperçu aussi que les femmes sont plus touchées par le diabète que les hommes avec un sexe ratio de 0.59 cette différence est perçue surtout vers l'âge avancé probablement dû à la sédentarité.

En supposant une taille moyenne de 160 cm chez les femmes et 170 cm chez les hommes. 60% de femmes et 86% d'homme sont entre un surpoids et une obésité.

Nous avons remarqué aussi que la moitié des patients de notre série ont découvert leur diabète depuis à peine deux années, alors que les complications sont déjà installées. La complication la plus repérée est l'hypertension artérielle (HTA) chez 18 femmes et 8 hommes,

Pour les tests biologiques, un taux supérieur à la norme de l'urée est observé chez 24% des femmes et 23% des hommes, un taux supérieur à la norme de créatinine chez 12% chez sexe féminin et 20% chez sexe masculin.

Si nous observons l'hémoglobine glyquée qui représente l'empreinte principale d'un déséquilibre glycémique, nous remarquons qu'elle est élevée chez 88% du sexe féminin et 87% du sexe masculin, c'est l'interprétation d'un échec dans la démarche thérapeutique.

Alors que d'après le tableau ci-dessus, cette thérapie est ciblée pour chaque cas ! Mais avoir un diabète oblige le patient à avoir une discipline quotidienne, non seulement, il faut suivre régulièrement son traitement, mais il faut aussi surveiller son alimentation et faire du sport. Malheureusement, ce n'est pas le cas chez la plupart de notre population.

Conclusion

Sa fréquence, ses risques et sa prise en charge thérapeutique très complexe et coûteuse qualifie le diabète de type 2 comme un grand enjeu de santé publique.

La prise en charge du patient doit être hygiéno-diététiques en premier lieu, le diabétique doit équilibrer son alimentation, doit pratiquer une activité physique et doit perdre du poids, ceci afin de maintenir une glycémie stable.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) doit se faire chaque bimestre ou trimestre, si sa valeur reste supérieure à 6.5 %, le passage à des antidiabétiques oraux (ADO) devient nécessaire. Une bithérapie ou une trithérapie devront être entreprises en cas où la stabilité glycémique n'est pas encore établie. Si l'HbA1c reste supérieure à la norme, les injections d'insuline deviennent obligatoires. Ceci n'exclut pas la continuité du régime alimentaire et d'une hygiène de vie afin d'éviter les complications rénales et cardiovasculaires.

Enfin, l'éducation thérapeutique du diabétique type 2 est fondamentale pour améliorer la qualité de vie du patient et maintenir une glycémie stable.

● Références bibliographiques

- Agostini S, Garçon S, Durieux O, et al. Aspects du pancréas normal. Variantes et malformations. *J Radiol* 2005;86:719-732.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and
- American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):93p.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1). :http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.
- APRHOC. 37èmes JOURNEES DE L'A.P.R.H.O.C [en ligne]. Tulle : APRHOC, 2006. Disponible sur < <http://adiph.asso.fr/aprhoc/Tulle2006/tulle2006.html> >. (consulté le 03.01.2011).
- Associazione Medici Diabetologi/Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Rome, Italia: AMD/ SID; 2014.
- Aurelie, D. 2011. Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Limoges.
- Avignon, A., & Sauvanet, J. P. (2010) Liraglutide pour le traitement du diabète de type 2 : Liraglutide for type 2 diabetes treatment. *Médecine des maladies Métabolique*, 4(3), 313-325.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
- Blanc Alexandra. « Les antidiabétiques analogues du GLP-1 ». *Le Moniteur des Pharmacies*, no 3125 (23 avril 2016): 28.
- BRUE Thierry, CASTINETTI Frédéric, GABORIT Bénédicte. Diabète. In *Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. (sl) : Ellipses, 2008, P. 173-260.
- Buse JB, Henry RR, Kim DD et al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2628-35.
- Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* 2013;56:965-972.
- Capeau J, Bastard JP, Vigouroux C. Syndrome métabolique et insulinorésistance: physiopathologie. *MT Cardio* 2006;2(2):155-164.
- *Care*. 2003; 26(10):2929-40.

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Risque d'acidocétose diabétique avec les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. [Communiqué C.B.I.P, Gent, 19 Juin 2015]. :<http://www.cbip.be/Nieuws/ Artikel.cfm?welk =717>.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4inhibitor sitagliptine addedtoon-going metformine therapyin patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformine alone.*DiabetesCare*2006;29:2638-43.
- Cho, NH1, SHAW, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas : Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*,138, 271-281 [http, //www. Memobio.fr/](http://www. Memobio.fr/) (consulté le 2/9/2014)
- Classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 1998;15:539-553.
- Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). Foie-Voies biliaires. In: Beaugerie L, Sokol H (editors). *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Paris, France: Elsevier-Masson; 2014. ISBN:9782294731181.
- Dailey G, Wang E. A Review of Cardiovascular Outcomes in the Treatment of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2014; 5:385-402. doi: 10.1007/s13300-014-0091- x.
- Darmon, P. (2014). Chirurgie métabolique : faut-il opérer les diabétiques de type2 avec IMC<35 kg/m2 ?. HEGEL.
- De Fronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConellL :Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying and caloric intake : a randomised, cross-over study. *Current Medical Research and Opinions*. 2008; 24 (10) : 29432952.
- De Fronzo RA, Rather RE, HanJ et al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemicontrol and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1092-100.
Diabetes Care 2015;38:140-9.
- Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation.
diabetes, 2015 : A patient-centered approach : Update to a position statement of the diabetes, 2015 : A patient-centred approach. Update to a Position Statement of the *Diabetologia* 2015;58:429-42.
- Dixon, J. B., Le Roux, C. W., Rubino, F., & Zimmet, P. (2012). Bariatric surgery for type 2 diabetes. *The Lancet*, 379(9833), 2300-2311.

- Dixon, J. B., O'Brien, P. E., Playfair, J., Chapman, L., Schachter, L. M., Skinner, S., ... & Anderson, M. (2008). Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(3), 316-323.
- Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes*
- Dufey A, Köhler Ballan B, Philippe J. Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2013; 9: 1186-1191.
- Dumery Sophie. « Diabète de type 2 : analyse comparée des bénéfices et risques de 9 classes d'hypoglycémifiants ». VIDAL, 8 septembre 2016.
- Fédération Internationale de Diabète (FID) Atlas 2017 (huitième édition).
- Fédération Internationale de Diabète (FID) Atlas 2019 (neuvième édition).
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. 2016 ; 39 (Suppl.1) : S13-S22.
- Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID. 6e éd. Brussels: FID; 2013. :<http://www.diabetesatlas.org/>. Consulté le 25 Jan 2016. ISBN: 2-930229- 80-2.
- Forte Marques AR, Jaafar J, de Kalbermatten B, et Philippe J. « Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 17 avril 2017. <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-477/Analogues-du-GLP-1-versus-inhibiteurs-du-SGLT-2-pour-les-diabetiques-de-type-2-obeses>. Preumont V : Les incrétines [analogues de la GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4] dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med*. 2009; 128 (3) : S37-45.
- Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). *Med Mal Metab* 2015;9(Suppl 1):10-16.
- Giroir, M. (2017). Diabète de type 2 : vers une prise en charge globale, pluridisciplinaire et personnalisée en ville (Doctoral dissertation).
- Goldenberg, R, & Punthakee, Z. (2013). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadian journal of diabetes*, 37,S369-S372.
- Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(5A):3G-10G.
- Grimaldi Andre. Métabolisme énergétique et physiologie. In *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 22-89
- Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Rev Med interne* 2003;24:730–737.
- Halimi S, Debaty I, Villar et Letal. Les nouveaux traitements du diabète de type 2: quelle place pour Les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents? *Revmedint* 2008;29(11):881-90.
- Hartemann A, Grimaldi A. Guide pratique du diabète. 5e éd. Paris, France: Elsevier Masson. 2013; ISBN:9782294714337.

- Haute Autorité de Santé française. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Saint-Denis La Plaine HAS; 2014.
- Haute Autorité Sanitaire : Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(8):559-69.
- Holland WW, Stewart S, Masseria C, World Health Organization European Observatory on Health Systems and Policies. Screening in Europe: Policy Brief. Genève: WHO; 2006.
- Holst JJ: Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 : 3717-3723.
- <http://slideplayer.fr/amp/9181085/> consulté le 2005
- <http://thanatofrance.wordpress.com/systeme-digestif-foie-et-pancreas-role-physiologique-du-foie-synthese-et-reserve-anatomie/> (consulté le 06/12/2015).
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S17625655305000110> consulté le 2005
- Hundal RS, Inzucchi SE : Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003 ; 63 : 1879-1894.
- Hundal RS, Inzucchi SE : Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003 ; 63 :
- Icks A, Haastert B, Trautner C, et al. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. findings from nationwide insurance data, Germany, 2005-2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(9):500-504. doi: 10.1055/s-0029-1225333.
- Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Objectifs du contrôle de la glycémie. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 5):394-397.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2
- Jeanrenaud C, Dreyer G. Les coûts directs médicaux du diabète : Une estimation pour le canton de Vaud. Neuchâtel, Suisse: Institut de recherches économiques de l'Université de Neuchâtel; 2012.
- Jolio N. complications et effets of diabetes [Internet]. Lukula: Salutemo (R.D.Congo); c2014 [updated 09 Sept 2014] : <http://salutemo.com/diabete.html>.
- Jolio N. complications et effets of diabetes [Internet]. Lukula: Salutemo (R.D.Congo); c2014 [updated 09 Sept 2014] : <http://salutemo.com/diabete.html>.

- Kahn SE. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4047-4048.
- Kang S. Type 2 diabetes and hip fracture risk. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;1p. :[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70199-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70199-8).
- L'ADA, E.T. L. O. M. S.(1999). Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes &Metabolism (paris)*, 25, 72-83.
- Larsen S, Skaaby S, Helge JW, et al. Effects of exercise training on mitochondrial function in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014;5(4):482-492.
- Lauster, Colleen D., Teresa P. McKaveney, et Sarah V. Muench. « Vildagliptin: ANovel Oral Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus ». *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 64, no 12 (juin 2007): 1265-73. doi:10.2146/ajhp060564.
- Lebovitz, H. E. (2013). Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes with BMI< 35 kg/m 2. *Obesity surgery*, 23(6), 800-808.
- LES CRITERES BIOLOGIQUES, D., & Sucré, D. (2001). Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(2), 91.
- Levy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M, Institut de Veille Sanitaire. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Saint-Maurice, France: IVS;2007.
- Li Q, Chen L, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, Zhang S, Feng X, Gong W, Zhang Z, Zhao W, Liu C, Qu S, Hu R. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m2. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 262-70.
- M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulindependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986; 29 : 46-52.
- Maessen DEM, Scheijen JLJM, Gaens KH, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJ, et al. (2014) Higher Plasma Concentrations of the Methylglyoxal Metabolite D-lactate are Independently Associated with Insulin Resistance: The CODAM Study. *J Diabetes Metab* 2014; 5:457-458. doi:10.4172/2155-6156.1000457.
- Maitrejean M, Deom A. Glucose et hémoglobine glyquée (HbA1c): mesure et référence. Fiche technique 21. 2008. Chêne-Bourg, Suisse: Centre CSCQ/OMS; 2008.
- Marzouk S, Deom A, Rossier MF. Fructosamine, glucose, HbA1C et glucomètres. Fiche technique 22. 2008. Chêne-Bourg, Suisse: Centre CSCQ/OMS; 2008.
- Mcphee SJ, Ganong WF. Pathophysiology of disease an introduction to clinical medicine. 5e éd. New york: LANGE Medical Books, 2006. ISBN:0-07 110523-9.
- Monnier L, Colette C. L'insulothérapie dans le diabète de type 2. Paris: Ensevier Masson; 2014. ISBN : 978-2-294-74099-2.

- Natali, A, and Ferrannini, E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2006;49: 434-441.
- National Institute of Diabetes and digestive and kidney diseases. Insulin Resistance and Prediabetes. National Diabetes Information Clearinghouse No. 14-4893. Bethesda, Etats-Unis: NIH. 2014.
- Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type2 diabetes. *Drug Des DevelTher* 2014;8:1335-80.
- Ngiam, K. Y., Lee, W. J., Lee, Y. C., & Cheng, A. (2014). Efficacy of metabolic surgery on HbA1c decrease in type 2 diabetes mellitus patients with BMI< 35 kg/m²—a review. *Obesity surgery*, 24(1), 148-158.
- Oana A. Velea, Oana A. et al. Diabetes mellitus and periodontal disease - A two way road : Current concepts and future considerations (Literature review). *Eur Sci J* 2013;9(9):61-79. ISSN:1857-7881(Print)e-ISSN1857-7431.
- *Obesity: Targets and Therapy* 5 (12 octobre 2012): 357-67. doi:10.2147/DMSO.S28340.
- Observatoire Régional de la santé Réunion. Le diabète. Ile de La Réunion, France : ORS Réunion, 2015
- Pilgaard K, Jensen CB, Schou JH, Lyssenko V, Wegner L, Brons C et al. : The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia*. 2009; 52 : 1298-1307.
- Portha B. Insuline : de la production au mode d'action. In Cano N, Barnoud D, Schneider SM et al [Dir]: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 3e éd. Paris: Springer; 2007:161-164.
- Rabasa-Lhoret R, Laville M. Physiopathologie des obésités et du diabète de type 2. *Enc Med Chir* 2003.506-516.
- Ralph H, Hruban MD, Robb E, et al. The Pancreas. Chapter 19. In: Kuinar V, Collins T, Robbins SL. *Pathologic basis of disease*. 7e éd. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. P. 939-954. ISBN 0-8089-2302-1.
- Raynaud MH. Diabète dans les pays en développement : Les faits. Projet: Double fardeau nutritionne/Pole francophone en Afrique. Montréal, Canada: TRANSNUT; 2009. :<http://poledfn.org/wp-content/uploads/2013/05/diabete.pdf>.
- Ribaric, G., Buchwald, J. N., & McGlennon, T. W. (2014). Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*, 24(3), 437-455.
- Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*. 2007. *EMC Endocrinol Nutr* 2007;4(3):1-12.

- Rosak, Christoph, et Gabriele Mertes. « Critical evaluation of the role of acarbose in
- Schauer, P. R., Bhatt, D. L., Kirwan, J. P., Wolski, K., Brethauer, S. A., Navaneethan, S. D., ... & Kashyap, S. R. (2014). Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *New England Journal of Medicine*, 370(21), 2002-2013.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P, et al. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2011;7: 1621-9.
- Scheen AJ. A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother* 2015;16:43-62.
- Scheen AJ.— Comment je traite ... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2014, 69, 476-484.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
- Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:505-24.
- Scheen AJ.—Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, 62, 217-221.
- SCHEEN, A., Radermecker, R., Ernest, P., & Jandrain, B. (2011). Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Revue médicale Suisse*, 7(306), 1621-4.
- Scheen, André J., et Bernard Charbonnel. « Effets antidiabétiques des thiazolidinediones ». *Médecine thérapeutique* 7, no 9 (22 décembre 2001): 672-79.
- Schlienger, J. L. (2016). Histoire des incrétines ; Du chien au monstre de Gila. *Médecine des Maladies Métabolique*, 10(3), 285-290.
- Setter SM, Iltz JL, Thams J, Campbell RK : Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. *Clin Ther.* 2003 ; 25 : 2991-3026.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;9p.:[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;9p.:[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
- sheriFali d, nerenBerG k, pullenayeGuM e et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C Levels. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2010 ; 33 : 1 859- 1 864.

- Sjöström, L., Peltonen, M., Jacobson, P., Ahlin, S., Andersson-Assarsson, J., Anveden, Å., ... & Näslund, I. (2014). Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *Jama*, 311(22), 2297-2304.
 - Slama, G. (2012). Histoire de l'insulinothérapie. *Médecine des maladies Métabolique*, 6(4), 352-357.
 - Stephenne, X, Foretz, M, Taleux, N et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia* 2011;54: 3101-3110.
- the treatment of diabetes: patient considerations ». *Diabetes, Metabolic Syndrome and*
- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK,
 - Viollet, B., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Metformine: le point sur les mécanismes d'action.
 - Wang, G. F., Yan, Y. X., Xu, N., Yin, D., Hui, Y., Zhang, J. P., ... & Yang, T. (2015). Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obesity surgery*, 25(2), 199-208.
 - Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Paris, france: Masson; 2014. ISBN: 9782294715846.
 - WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Geneve : WHO; 2011:26p.
 - Wolffenbuttel, Bruce H. R. « Repaglinide – a new compound for the treatment of patients with type 2 diabetes ». *The Netherlands Journal of Medicine* 55, no 5 (novembre 1999): 229-34. doi:10.1016/S0300-2977(99)00068-6. APRHOC. 37èmes JOURNEES DE L'A.P.R.H.O.C [en ligne]. Tulle : APRHOC,
 - World Health Organization. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. WHO/NMH/MNC/03.1. Geneve: WHO; 2003.
 - World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of
 - Zhou, G, Myers, R, Li, Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108: 1167-1174.
 - Doumbia, A. K, (2019). Evaluation des risques cardiovasculaires chez les patients diabétiques type 2 au CSRef de la commune II.