



HAL
open science

Prise en charge du diabète chez le sportif: élaboration d'une fiche conseil pour le pharmacien d'officine

Robin Hale

► **To cite this version:**

Robin Hale. Prise en charge du diabète chez le sportif: élaboration d'une fiche conseil pour le pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02945183

HAL Id: dumas-02945183

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02945183>

Submitted on 22 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 21 septembre 2020

Par

Mr HALE ROBIN

Né le 10 novembre 1992 à Paris

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PRISE EN CHARGE DU DIABETE CHEZ LE SPORTIF :
ELABORATION D'UNE FICHE CONSEIL POUR LE
PHARMACIEN D'OFFICINE**

THESE ARTICLE

JURY :

Président : Dr DI GIORGIO CAROLE

Membres : Dr CHINH BARBARA ; Dr KIEN THAY SOLYDA

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 21 septembre 2020

Par

Mr HALE ROBIN

Né le 10 novembre 1992 à Paris

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PRISE EN CHARGE DU DIABETE CHEZ LE SPORTIF :
ELABORATION D'UNE FICHE CONSEIL POUR LE
PHARMACIEN D'OFFICINE**

THESE ARTICLE

JURY :

Président : Dr DI GIORGIO CAROLE

Membres : Dr CHINH BARBARA ; Dr KIEN THAY SOLYDA

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Premièrement je tiens à remercier mon maître de thèse, Madame DI GIORGIO Carole pour sa disponibilité et pour ses conseils tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier le docteur CHINH Barbara ainsi que le docteur THAY d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie de l'Avenir de m'avoir formé et m'avoir permis de prendre confiance en moi.

Je n'oublie pas, bien-sûr mes parents ainsi que le reste de ma famille et mes amis pour leur soutien.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

PRISE EN CHARGE DU DIABETE CHEZ LE SPORTIF : ELABORATION D'UNE FICHE CONSEIL POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE	1
PRISE EN CHARGE DU DIABETE CHEZ LE SPORTIF : ELABORATION D'UNE FICHE CONSEIL POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE	3
REMERCIEMENTS	10
SOMMAIRE	12
TABLES DES FIGURES.....	17
TABLE DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES ABREVIATION.....	20
CHAPITRE 1 : LE DIABETE.....	22
I/ LE DIABETE DANS LE MONDE.....	23
II/ LE DIABETE DE TYPE 1.....	24
1) Definition.....	24
2) Epidemiologie	24
A) Dans le monde	24
B) En France	24
3) Physiopathologie	25
A) Reaction auto-immune.....	25
B) Auto-antigene.....	25
C) Génétique du diabete de type 1	26
D) Pression environnementale.....	27
E) Microbiote intestinal et alimentation.....	28
4) Criteres diagnostiques du diabete de type 1	28
A) Forme clinique habituelle	29
B) Confirmation du diagnostique [8]	29
5) Thérapeutiques du diabete de type 1.....	29
A) L'insuline humaine.....	30
B) Origine de l'insuline [9].....	31
C) Les differentes classes d'insuline [10]	31
a) Les analogues rapides [11]	32
b) Les analogues lents [11]	33
D) Schemas d'insulinothérapie.....	34

E)	Sites d'injection et rotation des sites d'injections	35
F)	Dispositifs d'injection de l'insuline.....	38
a)	Les stylos	38
b)	Les seringues	39
c)	Les pompes à insulines [14].....	39
C.1)	Les pompes à insulines externes :	39
C.2)	Les pompes à insulines internes (ou implantables) :.....	42
G)	Les traitements de demain [15]	43
a)	Par voie nasale	43
b)	Par voie pulmonaire.....	43
c)	Par voie orale	43
III/	LE DIABETE DE TYPE 2	44
1)	Definition.....	44
2)	Epidemiologie	44
A)	Dans le monde	44
B)	En France	45
3)	Physiopathologie	45
A)	Anomalies de l'insulinosécrétion.....	45
B)	Alteration de l'insulinosensibilité.....	48
4)	Criteres diagnostiques [8]	49
5)	Therapeutique du diabete de type 2.....	49
A)	Objectifs glycémiques.....	49
B)	Mesures hygiéno-diététiques	51
a)	L'Indice Glycémique (IG) et Charge Glycémique (CG)	51
b)	L'assiette du diabétique :	53
C)	Traitements médicamenteux.....	55
a)	Biguanides.....	55
b)	Sulfamides hypoglycémiants et glinides [26]	57
c)	Inhibiteurs des α -glucosidases [27].....	58
d)	Incrétinomimétiques : analogues du GLP1 et gliptines [28].....	58
e)	Inhibiteurs de SGLT-2 ou glifozines.....	59
D)	Insulinothérapie [31].....	62
IV/	AUTOMESURE DE LA GLYCEMIE	62
1)	Indications.....	63
2)	Realisation	63
V/	EXAMEN PERIODIQUE A REALISER	63

VI/ COMPLICATIONS DES ETATS DIABETIQUES.....	64
1) Complications aiguës.....	64
A) Hypoglycémie.....	65
B) Acido-cetose diabétique	66
C) Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (SHH).....	67
D) Acidose lactique	68
2) Complications vasculaire chronique	69
A) Microangiopathie.....	69
Physiopathologie	69
1) Néphropathie diabétique.....	71
2) Rétinopathie diabétique.....	72
3) Neuropathie diabétique.....	73
B) Macroangiopathie.....	75
La plaque d'athérome	75
Comment se forme la lésion primitive ?.....	75
Où se forme-t-elle ?.....	75
Quelles sont les différentes étapes ?.....	75
L'athérosclérose.....	76
L'hyperglycémie.....	77
Facteurs de risques et prise en charge thérapeutiques :	78
Les complications.....	78
1) Complications cardiovasculaire et insuffisance cardiaque chez le patient diabétique	78
2) Artériopathie des membres inférieures.....	79
3) Accident vasculaire cérébral.....	80
CHAPITRE 2 : LE DIABETE ET LE SPORT	81
I/HISTOIRE DU DIABETE	81
II/ RAPPEL HISTOLOGIQUE	84
III- LA CONTRACTION MUSCULAIRE	86
1) Le modèle de contraction musculaire par glissement des myofilaments.....	87
A) Les types de fibres musculaires squelettiques.....	89
Les fibres oxydatives et les fibres glycolytiques	89
Les fibres à contraction rapide et à contraction lente	89
B) Métabolisme musculaire et sucres	90
ATP et libération d'énergie.....	90
Période prandiale et post-prandiale [42]	91

La bioénergétique musculaire : dégradation des substrats et formation d'ATP [40]	92
La filière anaérobie alactique	92
La filière glycolytique.....	93
Que deviennent les 2 acides pyruviques en fin de chaînes ?.....	93
La filière oxydative.....	95
A partir des glucides :	95
A partir des lipides :.....	98
Comment se répartie la production d'énergie par les 3 systèmes énergétiques ?.....	99
C) Consommation d'énergie et exercice [38].....	100
2) Le rôle des hormones.....	102
A) hormones stéroïdiennes et non stéroïdiennes	102
1) Les hormones stéroïdiennes.....	102
2) Les hormones non stéroïdiennes [40, p. 100]	102
B) regulation hormonale du métabolisme à l'effort.....	103
1) Impact des hormones hypophysaires	103
2) Impact des hormones thyroïdiennes.....	104
Rôle dans le métabolisme glucidique	104
Rôle dans le métabolisme lipidique	104
3) Impact des hormones surrénaliennes.....	104
Les catécholamines.....	105
• Rôle dans le métabolisme glucidique	105
• Rôle dans le métabolisme lipidique	106
Les corticostéroïdes	106
• Rôle dans le métabolisme glucidique	107
• Rôle dans le métabolisme lipidique	107
4) Impact des hormones pancréatiques	107
Rôle dans le métabolisme glucidique	107
Rôle dans le métabolisme lipidique	108
3) Effet de l'entraînement	109
A) Sur le métabolisme Des sports d'endurance [40]	109
B) Sur le métabolisme Des sports de force [40, p. 288]	110
C) Intéret pour le diabétique	110
CHAPITRE 3 : PRESCRIPTION D'EXERCICE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE.....	111
I) INTERET POUR LE PATIENT DIABETIQUE.....	112
A) Chez les diabétiques de types 1.....	112

B) Chez les diabétiques de types 2	112
II) CONSULTATION MEDICALE POUR ACTIVITE PHYSIQUE [47].....	113
A) L'interrogatoire.....	113
B) Condition physique.....	114
C) Evaluation de la motivation.....	115
CHAPITRE 4 : CONSEILS POUR LE DIABETIQUE.....	117
I-CONTROLE DE LA GLYCEMIE	118
1) Avant l'effort.....	118
2) Pendant l'effort.....	118
3) Après l'effort.....	119
II-ADAPTER LA PRISE DE MEDICAMENTS ET L'ALIMENTATION POUR LES SPORTS LOISIRS ...	119
A) Pour les diabétiques de type 1 [48, p. 500].....	120
A1) Adaptation de l'alimentation pour un exercice prévu.....	121
A2) Adaptation de l'alimentation en cas d'exercice imprévu.....	122
B) Pour les diabétiques de types 2 [49].....	122
III-ADAPTER L'ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2	123
IV- CONSEIL POUR LE DIABETIQUE DE TYPE 1 SPORTIF DE HAUT NIVEAU[48, p. 507]	124
A) Objectifs glycémique	125
B) Adapter l'alimentation	128
V- CONSEILS ANNEXES	130
CHAPITRE 5 : FICHE CONSEIL POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE	131
BIBLIOGRAPHIE	138
SERMENT DE GALIEN	142

TABLES DES FIGURES

Figure 1: Principaux allèles et haplotypes du système HLA de classe II prédisposant au diabète de type 1 selon Monnier.....	27
Figure 2: Structure de l'insuline humaine	30
Figure 3: Structure de l'insuline Degludec [12]	34
Figure 4: Site d'injection de l'insuline.....	36
Figure 5: Rotation des sites d'injection d'insuline.....	37
Figure 6: Photo d'un stylo d'insuline réutilisable	38
Figure 7: Photo d'une pompe à insuline externe	39
Figure 8: Comparaison entre la pompe omnipod et le système de contrôle de glycémie habituelle	40
Figure 9: Représentation des mécanismes de stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose [19]	46
Figure 10: Anomalie de la phase précoce d'insulinosécrétion chez le patient diabétique type 2 [20].....	47
Figure 11: Comparaison de l'Indice glycémique et de la charge glycémique de 3 aliments selon les données recueillies dans « L'actualité de l'indice glycémique » [23].....	52
Figure 12: Assiette type d'un repas équilibré (Coup d'oeil sur l'alimentation du diabétique, Diabète Quebec)	54
Figure 13: mécanisme d'action de la metformine au niveau de l'hépatocyte (extrait de [25])	56
Figure 14: Effets hémodynamiques et métaboliques des gliflozines (extraite de [30]).....	60
Figure 15: (extraite de [29]) Orientation du choix thérapeutique pour le patient DT2 en fonction du risque cardio-vasculaire et rénal	61
Figure 16: Structure d'une fibre musculaire strié (OpenStax Anatomy and physiology, 18 may 2016, non modifiée,CC BY 4.0)	85
Figure 17: Schéma de structure de la myosine (Francis Canon, non modifiée, CC BY-NC-ND 3.0)	86
Figure 18: Schéma du modèle de contraction musculaire par glissement des myofilaments (Biologie Campbell 4eme édition, 2012, p.1278).....	87
Figure 19: Interactions entre la myosine et l'actine à l'origine des contractions des fibres musculaires (Biologie Campbell 4eme édition, 2012, p.1278)	88
Figure 20: Formation d'ATP à partir de phosphocréatine.....	92
Figure 21: Schéma de la glycolyse et de son bilan énergétique [40, p. 59].....	94
Figure 22: Schéma du cycle de Krebs [40, p. 63].....	96
Figure 23: Schéma de la chaine de transport d'électrons (Sirclo, non modifiée, CC BY-SA 3.0)	98
Figure 24: Courbe d'Howald (L'apnée, de la théorie à la pratique, chapitre 2; Eric Clua)	100
Figure 25: Variation des concentrations plasmatiques des catécholamines, du cortisol, du glucagon et du glucose lors d'un exercice sur bicyclette de 3h à 65% VO2 max [40, p. 108]	106

Figure 26: Variations des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline lors d'une épreuve de pédalage à 65-70% VO ₂ max [40, p. 109]	108
Figure 27: Modèle transthéorique de changement de comportement selon la HAS.....	116

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Avantages et inconvénients des stylos jetable et réutilisable.....	38
Tableau 2: Avantages et inconvénients des pompes à insulines externes	41
Tableau 3: Avantages et inconvénients de la pompe implantable	42
Tableau 4: Recommandation des objectifs glycémiques de la Haute Autorité de Santé en janvier 2013	50
Tableau 5: Avantages des différents aliments	53
Tableau 6: Classification de l'intensité des activités physiques selon Monnier	101
Tableau 7: Classification du risque cardio-vasculaire (CV) modifié selon la HAS [47].....	114
Tableau 8: Recommandations pour la réalisation de l'épreuve d'effort selon le profil du malade pour une activité physique d'intensité élevée selon la HAS [47]	115
Tableau 9: Tableau synthétique des recommandations de la SFD concernant l'adaptation des doses d'insuline en fonction du type d'AP et de sa position par rapport au repas	120
Tableau 10: Tableau synthétique des recommandations de la SFD concernant l'hyperglycémie chez le diabétique de type 1 pratiquant une activité physique	120
Tableau 11: Tableau d'ajustement de la posologie des ADO chez le diabétique de type 2 pratiquant une activité physique	123
Tableau 12: Objectifs glycémique avant l'exercice et stratégies d'apport en glucide selon la SFD	127
Tableau 13: Recommandation d'apport journalier en glucides pour l'exercice et la récupération chez le sportif DT1 de haut niveau	128

LISTE DES ABREVIATION

AcétylCoA : Acétyl coenzymeA

ACTH : Adrenocorticotrophine

ADP : Adénosine diphosphate

AGE : Produits finaux de la glycation avancé

AGL : Acides gras libres

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMI : Artériopathie des membres inférieur

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AP : Activité physique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DC : Débit cardiaque

DDP : Dipeptyldipeptidase

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EE : Epreuve d'effort

FAD : Flavine adénine dinucléotide

FFD : Fédération française des diabétiques

FID : Fédération internationale du diabète

FO : Fond d'oeil

FSH : Hormone folliculo-stimulante

G6P : Glucose-6-phosphate

GDP : Guanosine diphosphate

GLP1 : Glucagon like peptide 1

GLUT (1, 2,4) : Transporteur de glucose

GMPC : Guanosine monophosphate cyclique

GTP : Guanosine triphosphate

HAS : Haute autorité de santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie provoquée per os

Thèse Doctorat en Pharmacie –Prise en charge du diabète chez le sportif : élaboration d'une fiche conseil 20

pour le pharmacien d'officine - Robin HALE

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IG : Index glycémique
IMC : Indice de masse corporelle
INVS : Institut national de veille sanitaire
IR : Insulino-resistance
LDL : Low density lipoproteine
LH : Hormone luteinisante
MEC : Matrice extra-cellulaire
MET : Equivalent métabolique
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : Pression artérielle
PFK : Phosphofruktokinase
SCA : Syndrome coronarien aigu
SFD : Société francophone du diabète
SGLT : Sodium glucose co-transporteur
SHH : Syndrome hyposmotique hyperosmolaire
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
TSH : Thyreostimuline
VES : Volume d'éjection systolique
VLDL : Very low density lipoprotein
VO2max : Consommation maximale d'oxygène

CHAPITRE 1 : LE DIABETE

I/ LE DIABETE DANS LE MONDE

Le diabète tue une personne toutes les 6 secondes dans le monde, et touche d'après l'Atlas du diabète 8ème édition de la Fédération internationale du diabète (FID) 425 millions de personnes soit un adulte sur onze. Nous vivons dans le paradoxe d'un monde dans lequel plus de personnes font de l'embonpoint et sont obèses que ceux qui sont sous-alimentés.

D'ici 2045, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit 629 millions de diabétiques, avec comme principaux pays touchés la Chine, l'Inde et les Etats-Unis.

En Afrique sa progression est fulgurante, ou plus de deux tiers des personnes diabétiques ne sont pas diagnostiquées. La situation est d'autant plus préoccupante que l'accès aux soins et aux traitements reste inégalitaire. Le diabète reste donc une maladie trop méconnue : d'après la FID pas moins de 212,4 millions de personnes à travers le monde (soit 50% de celles atteintes de la maladie) ne sont pas conscientes de leur maladie ; et sous-estimée : il représente 10,7% de la mortalité mondiale en 2017 pour la tranche d'âge 20-79 ans soit plus que le nombre combiné de décès imputés à des maladies infectieuses (1,1 millions de décès pour le SIDA/VIH, 1,8 millions de la tuberculose et 0,4 millions du paludisme en 2015).

En France, les chiffres ne sont pas plus optimistes puisque d'après la Fédération Française des Diabétiques (FFD) le nombre de personnes diabétiques normalement attendu pour 2016, soit 3,5 millions de personnes, a été atteint en 2009.

Le diabète de type 1 représente environ 10% des cas de diabètes en France et dans le monde.

Il existe une réelle inégalité individuelle face au diabète : les études confirment des disparités liées à l'âge, au sexe, aux conditions sociales ainsi qu'aux disparités géographiques.

Le diabète correspond à une élévation prolongée du taux de glucose dans le sang, ce qui à long terme expose le malade à des complications sévères :

- En multipliant par 8 le risque d'amputation : 5 à 10% des diabétiques sont ou seront amputés de l'orteil, du pied ou de la jambe
- En multipliant par 8 le risque d'infarctus du myocarde ou d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC)
- En multipliant par 9 le risque de dialyse pour insuffisance rénale terminale (un quart des cas de maladies détruisant les reins sont liées au diabète).
- C'est également la première cause de cécité chez l'adulte.

Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique pour lequel une plus grande communication semble nécessaire, notamment autour des risques encourus à long terme, les signes annonciateurs du diabète et les moyens pour diminuer le risque de développer cette maladie.

II/ LE DIABETE DE TYPE 1

1) DEFINITION

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans laquelle les cellules bêta du pancréas spécialisées dans la production d'insuline sont détruites. Ce diabète se développe en grande majorité pendant l'enfance, l'adolescence ou au début de l'âge adulte ou plus rarement en vieillissant et touche environ 10% de la population diabétique. Il s'agit d'une maladie complexe, car le diabète insulino-dépendant est sous le contrôle d'interactions génétiques et de facteurs environnementaux.

2) EPIDEMIOLOGIE

A) DANS LE MONDE

D'après la FID, le nombre d'enfants (0-19 ans) atteints au niveau mondial était de 1.106.500, avec un nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année de 132.600.

B) EN FRANCE

D'après l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) 6424 enfants ont été identifiés comme nouvellement atteints du diabète de type 1 entre 2013 et 2015, avec un taux d'incidence pour cette période de 18,0 pour 100,000 personnes-années. Les taux d'incidence étaient variables en fonction des régions ; dont les plus élevés étaient pour la région Corse (21,7 pour 100.000 personnes-années) PACA (21,1) et Haut de France (19,7), et les plus faibles pour la Guadeloupe (12,2) et à la Réunion (14,2) ; et en France métropolitaine dans les régions Pays de la Loire (15,8), Nouvelle-Aquitaine (16,8) et Normandie (16,9).

3) PHYSIOPATHOLOGIE

A) REACTION AUTO-IMMUNE

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécretrices dites cellules bêta des îlots de Langerhans. Cette destruction est causée par une insulite, c'est à dire une infiltration cellulaire par des lymphocytes T CD8+ et CD4+, des lymphocytes B et des macrophages. Cette réaction auto-immune ferait donc intervenir à la fois des phénomènes de nécrose et d'apoptose.

Les lymphocytes T CD8+ sont les principaux acteurs de cette insulite, capables de reconnaître les auto-antigènes sur les cellules cibles puis de les lyser par relargage de perforine- ou de serine-estérases.

La mort cellulaire peut aussi passer par l'intermédiaire du Fas Ligand présent sur ces lymphocytes activés et Fas (CD95) exprimés par les cellules bêta exposées à un orage de cytokines (IL-1, INF, TNF) [1, p. 16]

Les lymphocytes T viennent de la moelle osseuse et passent par le thymus (d'où le T) où s'effectue une sélection avant le passage dans la circulation sanguine. Jusqu'à présent on pensait que la sélection du thymus chez le patient diabétique était défectueuse et que les LTCD8+ reconnaissant les fragments protéiques de la cellule bêta passaient dans le sang. Or une étude récente [2] montre que nous sommes tous auto-immuns : pour être efficaces contre certaines souches microbiennes il faut que les LTCD8+ reconnaissant les fragments protéiques de la cellule bêta passent dans le sang, car il peut y avoir une similitude entre les deux : c'est la reconnaissance croisée.

La différence entre le sujet sain et le patient diabétique résiderait dans le fait de pouvoir garder sous contrôle ces LTCD8+ (par d'autres LT ou une faible activation), ou serait dû à une vulnérabilité de la cellule bêta à ces LTCD8+ qui les rendraient indésirables lors de leur détection ou conduiraient à leur autodestruction.

Les lymphocytes B pourraient intervenir dans le déclenchement de la maladie comme cellules présentatrices de l'antigène ou en temps qu'immuno-modulateurs d'autres types cellulaires, mais ne sont pas indispensables. Ils semblent être recrutés au cours de l'évolution de la destruction des cellules bêta. [1, p. 17]

B) AUTO-ANTIGENE

La recherche des auto-anticorps impliqués dans la réaction auto-immune a permis d'identifier les principaux auto-antigènes, marqueurs de la réaction auto-immune, et a permis d'établir le caractère prédictif des auto-

anticorps. Le risque de développer la maladie étant plus particulièrement élevée chez les sujets porteurs d'anticorps multiples.

Les principaux auto-anticorps connus à ce jour sont :

- Les auto-anticorps anti cellules d'îlots (ICA : Islet Cell Antibody), présents à 90% au moment du diagnostic clinique, ils sont détectés par immunofluorescence.[3]
- Les anticorps anti-GAD (Decarboxylase de l'acide glutamique) : il en existe deux iso formes dont une de 65 kd présente dans le système nerveux central, et l'autre de 67 kd dans le système nerveux périphérique. Chez l'homme la forme que l'on retrouve au niveau des cellules bêta est celle de 65 kd, mesurée par des tests immunologiques accessibles à tous (notamment ELISA : Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay). La spécificité de ces dosages étant excellente, et sa présence avant, pendant et même après le diabète aussi bien chez l'adulte que l'enfant en font un excellent marqueur diagnostic du diabète de type 1. [1, p. 14]
- Anti-IA2 : L'IA2 (Insulinoma Antigen-2) est une protéine insulaire transmembranaire qui s'apparente à une tyrosine-phosphatase sans en avoir la fonction. Elle est présente dans les cellules de l'îlot de Langerhans et dans les cellules du système nerveux. Les anticorps anti-IA2 sont moins fréquents que les anticorps anti-GAD dans le diabète de type 1 (environ 50% au diagnostic) et sont proportionnellement plus fréquents que le sujet est jeune ; ils persistent cependant moins longtemps après le diagnostic du diabète que les anticorps anti-GAD.[1, p. 15]
- Anti-insuline : l'insuline et la pro-insuline sont des auto-antigènes bêta-insulaires. Au cours du diabète la prévalence de ces anticorps est plus faible que pour les anticorps anti-GAD soit environ 50%. Ils seraient les premiers anticorps à apparaître, associés au diabète de type 1 à début juvénile, et disparaîtraient progressivement après l'âge de 15 ans. [1, p. 15]
- Zn-T8 : il s'agit d'un transporteur de cations et notamment du zinc, qui détient un rôle important dans la stabilisation de la molécule d'insuline. Le pourcentage d'anticorps dirigés contre Zn-T8 est de 60 à 80% dans les cas de diabètes de type 1 contre 2% chez les non diabétiques.[1, p. 15]

C) GENETIQUE DU DIABETE DE TYPE 1

Les données en ce qui concerne l'hérédité de la maladie nous montre que la prévalence de diabétiques de type 1 ayant des antécédents familiaux au premier degré est environ vingt fois supérieure à celle de la population générale où la prévalence est de l'ordre de 0,3% [4]. La concordance pour la maladie dans les paires de

jumeaux homozygotes représente environ 40% dans la plupart des études, mais peut encore s'élever avec le temps, ce qui démontre l'impact majeur de la génétique [1, p. 12].

Système Human Leucocyte Antigen (HLA)

C'est en 1958 que Jean Dausset décrit le premier antigène à la surface d'un leucocyte, d'où le nom HLA, premier d'une longue série d'antigènes. En français on parle du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) : les molécules du CMH sont à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et permettent de présenter l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer.

Ce système de reconnaissance du soi est un ensemble complexe de gènes localisés chez l'être humain sur le bras court du chromosome 6, et codant pour les glycoprotéines de classes I et II.

Le CMH joue un rôle majeur dans la prédisposition du diabète de type 1, à hauteur de 40 à 50% [4].

C'est principalement avec certains allèles de gènes de classe II qui codent pour les molécules HLA DR et HLA DQ que se fait l'association avec le diabète : en effet plus de 90% des sujet développant un diabète de type 1 sont HLA DR3 et/ou HLA DR4 positifs contre 50% dans la population générale. L'effet de ces deux allèles semble également être synergique puisque le risque est multiplié jusqu'à 40 chez les hétérozygotes DR3-DR4[4].

Certains allèles de gènes de classe II sont prédisposants alors que d'autre sont protecteurs : les allèles HLA-DQ à risque sont composés d'une chaîne B (DQ B1*0302) et d'une chaîne A (DQ A1*0301) ; l'acide aminé en position 57 de la chaîne B joue un rôle déterminant puisque celles portant un acide aspartique à cette position ont un effet neutre ou protecteur sur le risque du diabète de type 1 alors qu'un autre acide aminé prédispose à la maladie.

Selon Monnier le génotype présentant le plus de risque est représenté par une hétérozygotie DR3-DQ2/DR4-DQ8 (DQ8 pour DQA1*0301, DQB1*0302), alors que le génotype HLA DQB1*0602 offre une protection vis-à-vis du diabète même chez les sujets porteurs d'auto anticorps dirigés contre le pancréas [1, p. 13].

HLA-DR	HLA-DQ (chaîne a)	HLA-DQ (chaîne b)
DR3 DR4	DQA1 0301 DQA1 0501	DQB1 Asp 57 négative DQB1 0201 DQB1 0302

Figure 1: Principaux allèles et haplotypes du système HLA de classe II prédisposant au diabète de type 1 selon Monnier.

D) PRESSION ENVIRONNEMENTALE

Les infections virales pourraient jouer un rôle dans le déclenchement de la réaction auto-immunitaire : on parle d'homologie épitopiques. En effet, les cellules infectées par le virus entraineraient la production

d'anticorps ayant une homologie épitopique et permettent donc de réagir aussi contre certains constituants des cellules bêta du pancréas. Cette hypothèse est confortée par le fait que les observations réalisées autour des auto-anticorps anti-GAD montrent qu'ils présentent des paratopes à la fois dirigés contre la cellule bêta du pancréas mais aussi contre des constituants viraux et en particulier la famille des virus Coxsackie [4].

L'hypothèse virale est également soutenue par une méta-analyse couvrant plus d'une trentaine d'études indépendantes pour laquelle les auteurs ont trouvé une forte association entre la présence de ces entérovirus dans le sérum des patients et les auto-anticorps [5].

E) MICROBIOTE INTESTINAL ET ALIMENTATION

La composition du microbiote intestinal et la perméabilité de l'intestin pourrait également contribuer à l'infection, en particulier la diminution de certaines souches de bactéries dans l'intestin [5]. Une étude a mis en avant cette hypothèse, après avoir observé une réduction significative de la bactérie *Akkermansia muciniphila* dans l'intestin de patients et de souris non obèses diabétiques ; elle pourrait avoir un effet bénéfique sur la signalisation métabolique et immunitaire [6].

Le rôle d'un sevrage précoce chez l'enfant est également évoqué : une méta-analyse d'études rétrospectives a confirmé une augmentation modeste du risque de diabète de type 1 chez les enfants non allaités par leur mère ou seulement sur une courte période. Le risque serait plus élevé chez les sujets prédisposés au diabète de type 1 porteurs des haplotypes HLA évoqués précédemment. Le mécanisme mis en cause serait là aussi un mimétisme moléculaire : une partie de la molécule d'albumine bovine présenterait des analogies de structure avec certaines protéines des cellules bêta et pourrait être immunogène [4].

Une alimentation trop riche en céréales riches en gluten ou une alimentation contaminée par des polluants seraient des facteurs alimentaires influençant l'apparition du diabète de type 1 : chez l'homme les premiers travaux sur l'influence de l'alimentation sur le diabète de type 1 nous ont montré un lien avec la consommation d'aliments riches en nitrosamines toxiques pour les cellules bêta [4].

L'étude EURODIAB met en avant l'influence favorable de la vitamine D sur le stress immunitaire, métabolique et oxydatif et sur les phénomènes inflammatoires ; elle intervient également dans la différenciation de certains monocytes et macrophages et influencerait le comportement des lymphocytes B et T en plus d'avoir un effet protecteur sur la cellule bêta et sur l'insulino-sécrétion [4].

4) CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DIABETE DE TYPE 1

A) FORME CLINIQUE HABITUELLE

Le diabète de type 1 apparaît habituellement très rapidement, de manière explosive, chez le sujet de moins de 35 ans. Le diagnostic clinique autour du syndrome cardinal n'existe que pour des glycémies supérieures à 3g/L : le malade peut perdre un peu de poids et se sentir fatigué mais le plus souvent l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. Le syndrome cardinal, lorsqu'il apparaît, découle d'une glycosurie importante qui entraîne une polyurie associant une polydipsie ; on constate également un amaigrissement malgré une polyphagie [7].

Le diagnostic peut aussi être établi à la suite d'une acido-cétose dans le diabète inaugural, qui induit des crampes d'estomac voir des nausées/vomissements. L'acido-cétose est identifiable par l'haleine de pomme qu'elle confère au malade.

B) CONFIRMATION DU DIAGNOSTIQUE [8]

La confirmation du diagnostic sera nécessaire afin d'orienter le patient vers une prise en charge thérapeutique adaptée. Le diagnostic sera confirmé par une glycémie capillaire supérieur ou égale à 1,26 g/L à jeun à deux reprises en l'absence de symptômes ou supérieure ou égale à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée en présence de symptômes.

Une fois que le diagnostic est posé, d'autres examens suivront dont un bilan sanguin pour mesurer l'hémoglobine glyquée qui permet d'avoir un historique de la glycémie sur les 3 derniers mois (la limite diagnostique du diabète est fixée à 6,5%), un bilan urinaire pour vérifier la fonction rénale et un examen ophtalmologique.

5) THERAPEUTIQUES DU DIABETE DE TYPE 1

Le traitement du diabète de type 1 se fait par l'intermédiaire d'insulines ayant différents profils d'action : il faut tenir compte de la durée d'action, du délai d'action et du pic d'activité. Les insulines sont principalement produites par la technique de l'ADN recombinant, avec une structure identique ou modifiée par rapport à l'insuline humaine. Historiquement, l'insuline d'origine animale était utilisée dans le traitement du diabète de type 1 avec l'insuline de porc, de bœuf, ou les deux combinées. C'est en 1923 que commença la production d'insuline animale par les laboratoires, mais elles furent vite remplacées par l'insuline humaine lorsqu'en 1980 l'insuline de porc fut humanisée, et qu'en 1982 eut été réussie la production d'insuline humaine par génie génétique.

A) L'INSULINE HUMAINE

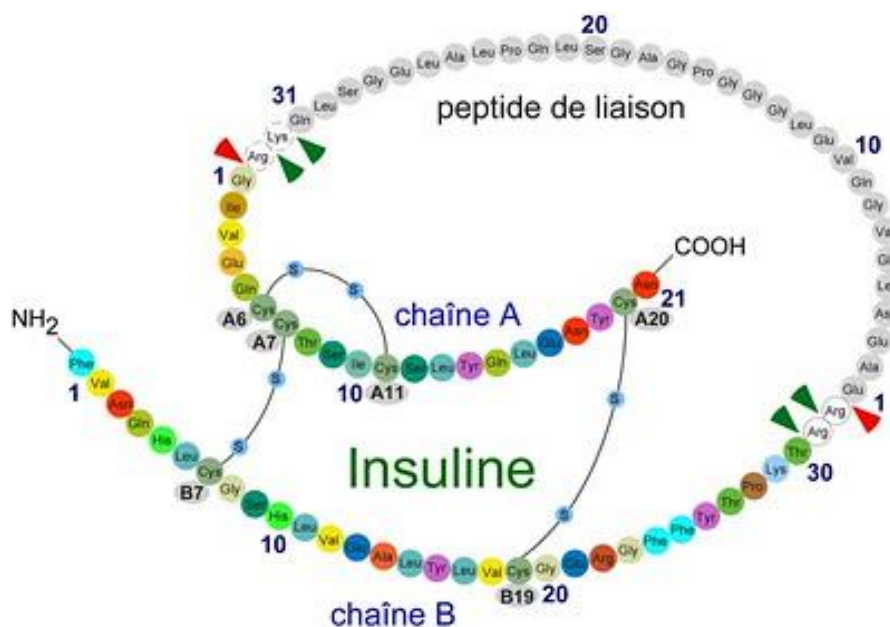


Figure 2: Structure de l'insuline humaine

L'Insuline humaine est une protéine globulaire de 51 acides aminés pesant 5808 Da et constituée de deux chaînes polypeptidiques : une chaîne A constituée de 21 acides aminés et une chaîne B constituée de 30 acides aminés. Ces deux chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures A7-B7 et A20-B19. Il existe un troisième pont disulfure intra caténaire sur la chaîne A en A6-A11.

L'insuline de porc est différente de celle de l'homme en un acide aminé en B30, alors que celle du bœuf diffère en 3 acides aminés : en A8, A10 et B30.

B) ORIGINE DE L'INSULINE [9]

La synthèse de l'insuline passe par plusieurs étapes : le gène de la préproinsuline est situé sur le bras court du chromosome 11, et cette protéine est très vite convertie en pro-insuline qui sera transportée dans l'appareil de golgi. La pro-insuline est constituée de 3 chaînes A, B, C et comprenant 3 ponts disulfures ; et sera clivée par deux endopeptidases à deux niveaux : la première aura lieu entre la chaîne A et C entre un acide aminé lysine et une arginine, tandis que la deuxième aura lieu entre la chaîne B et C entre deux acides aminés arginine. Une dernière réaction enzymatique aura lieu avec une carboxypeptidase pour cliver les deux paires d'acides aminés précédents donnant le peptide-C et l'insuline. Une faible proportion de pro-insuline ne sera pas transformée en situation physiologique (2-6%) et sera le reflet d'un dysfonctionnement de la cellule bêta quand le pourcentage sera plus élevé. L'appareil de golgi produit des granules de sécrétion dans lesquels se produit la réaction précédente et l'insuline sera sécrétée par exocytose dans le compartiment vasculaire, avec une libération de faible quantité de pro-insuline et d'une quantité équimolaire de peptide-C.

C) LES DIFFERENTES CLASSES D'INSULINE [10]

Le génie génétique, qui consiste à insérer le gène de l'insuline humaine dans un microorganisme qui ne fabrique pas cette protéine à la base (comme les colibacilles ou des levures), a permis de fabriquer des insulines rapides. Les analogues de l'insuline sont arrivés plus récemment, elles sont également obtenues par génie génétique mais avec une transformation afin d'en modifier la résorption sans modifier son activité : il s'agit de changer un acide aminé.

Il existe donc, par ces modifications, plusieurs classes d'insuline ayant chacune un profil d'action différent :

- Les insulines rapides et ultrarapides : les insulines rapides sont strictement identiques à l'insuline humaine et ont un délai d'action de 30 à 40 minutes et une durée d'action selon la dose de 3 à 6 heures ; alors que les ultrarapides ont un acide aminé modifié par rapport à l'insuline humaine, et ont un délai d'action de 15 minutes environ et une durée d'action selon la dose de 2 à 4 heures. L'insuline FIASP est la plus récente et la plus rapide. Notons que les insulines sont interchangeables entre elles sans précautions particulières : les rapides entre elles et les ultrarapides entre elles.
- Les insulines monophasiques intermédiaires : il s'agit de l'Umluline NPH, l'Insulatard et l'Insuman basal (insuline pour pompe à insuline). Elles sont ainsi dénommées car elles sont absorbées de façon uniforme, sans pic d'absorption nettement visible en théorie. Il s'agit pour ces insulines d'un mélange avec un agent retardateur : la protamine. Elles possèdent un pH neutre, et sont aussi interchangeables. Elles commencent à agir au bout d'une à deux heures et durent environ douze à seize heures, et nécessitent une agitation avant utilisation car elles sont sous forme laiteuse.

- Les insulines monophasiques longue durée : il s'agit de l'insuline glargine, detemir et degludec qui sont aussi absorbées de façon uniformes mais sur une plus longue plage horaire, jusqu'à 24 heures, sans pic d'action.
- Les insulines bi phasiques : il s'agit d'un mélange d'insuline rapide ou ultrarapide avec une insuline de durée intermédiaire NPH : elles agissent au bout de 5 à 15 minutes si elles contiennent un analogue de l'insuline rapide ou 30 à 45 minutes s'il s'agit d'insuline rapide et durent 12 à 16 heures selon la dose.

Il faut cependant noter que la classe d'une insuline reste théorique et dépend de plusieurs paramètres :

- ✓ La quantité d'insuline : une plus petite dose sera absorbée plus rapidement qu'une forte dose
- ✓ Le site d'injection : un site d'injection comme les fesses ou la cuisse sera plus lent pour l'absorption que le ventre ou le bras.
- ✓ Prendre en compte la masse graisseuse et l'épaisseur de la peau au niveau du site d'injection
- ✓ L'exercice physique, la température de l'insuline et la température ambiante peuvent également modifier l'absorption de l'insuline.

Pour avoir une bonne reproductibilité de l'action de l'insuline, on essaye d'avoir le moins de variables possibles en utilisant l'insuline à température ambiante et non à la sortie du réfrigérateur, et en évitant de changer de zone d'injection tous les jours. Une fois entamée, il n'est pas nécessaire de conserver l'insuline au réfrigérateur car elle se dégrade très lentement. Il ne faut cependant pas la conserver au congélateur, car à moins de zéro degré elle serait rapidement détruite.

a) **Les analogues rapides [11]**

Le rôle des analogues rapides est de réguler la glycémie postprandiale, et ils doivent pour cela avoir un délai d'action court.

La limite de la rapidité d'absorption de l'insuline est l'hexamérisation de la molécule due à la présence de zinc qui stabilise la molécule, alors que les monomères et les dimères sont absorbés plus rapidement.

Pour les analogues rapides ils ont été conçus afin de limiter l'hexamérisations et donc avoir un effet thérapeutique plus rapide. Il y en a trois actuellement sur le marché : la lispro, l'aspartate et la glulisine.

- ✓ La lispro : cette insuline a subi deux modifications par rapport à l'insuline ordinaire qui lui permettent une dissociation plus rapide en monomères : l'inversion d'une lysine en B29 et d'une proline en B28.
- ✓ L'aspartate est le deuxième analogue rapide apparu sur le marché : à l'extrémité C-terminale de la chaîne B et plus précisément en position B28 (comme précédemment), la proline a été substituée par un acide aspartique. Cette modification a pour effet de limiter l'association des protéines par un effet de répulsion.

- ✓ Enfin la glulisine : Ici la modification porte sur la substitution d'une asparagine par une lysine en position B3 et la substitution d'une lysine par un acide glutamique en position B29, ce qui permet une dissociation plus rapide de la molécule.

Il existe également une asparte rapide « FIASP » sortie en 2018 qui est une insuline asparte à laquelle l'ajout de vitamine B3 (nicotinamide) provoque une absorption plus rapide : seulement 4 minutes après son administration.

Les analogues rapides ne diffèrent entre elles que par leurs propriétés pharmacocinétiques, elles ont le même pouvoir hypoglycémiant. Elles peuvent être injectées juste avant le repas avec un pic d'action qui survient 1h30 après l'injection, et une durée d'action d'environ 4 heures.

b) Les analogues lents [11]

Les analogues lents ne doivent pas avoir de pic d'action et n'être administrés qu'une à deux fois par jour afin de contrôler la sécrétion hépatique du glucose.

Il existe aujourd'hui trois insulines lentes : la glargine, la détémir et la dégludec.

- ✓ La glargine : elle diffère de l'insuline ordinaire par substitution d'une asparagine par une glycine en position A21, et par addition de deux arginines en B30. Ces modifications permettent d'obtenir une molécule avec un pH neutre, qui induit sa précipitation dans le milieu, et qui permet de libérer l'insuline lentement. A cela a été rajouté des molécules de zinc pour ralentir l'absorption.
- ✓ La detemir : sa longue durée d'action est due à sa capacité de liaison réversible à l'albumine. Deux modifications ont permis cela : en position B30 l'acide aminé thréonine a été retiré et en position B29 la lysine a été couplée avec un acide gras de 14 carbones : l'acide myristique. Cet acide gras permet donc une fixation à des sites de liaison aux acides gras de l'albumine et favorise la formation d'hexamères ou de di hexamères. Il faut noter que la detemir est soluble à pH neutre, ce qui permet sa solubilité après injection sous cutanée.
- ✓ L'insuline degludec : ici la modification porte sur la délétion de la thréonine en position B30, et par l'addition sur la lysine en position B29 d'un acide gras à 16 carbones (hexadecandioyl) via un lieur : L-y Glu.[12]

La reproductibilité et le profil d'action plat (sans pic d'action) des analogues lents disponibles aujourd'hui sont les caractéristiques qui en font des atouts majeurs dans le traitement du diabète.

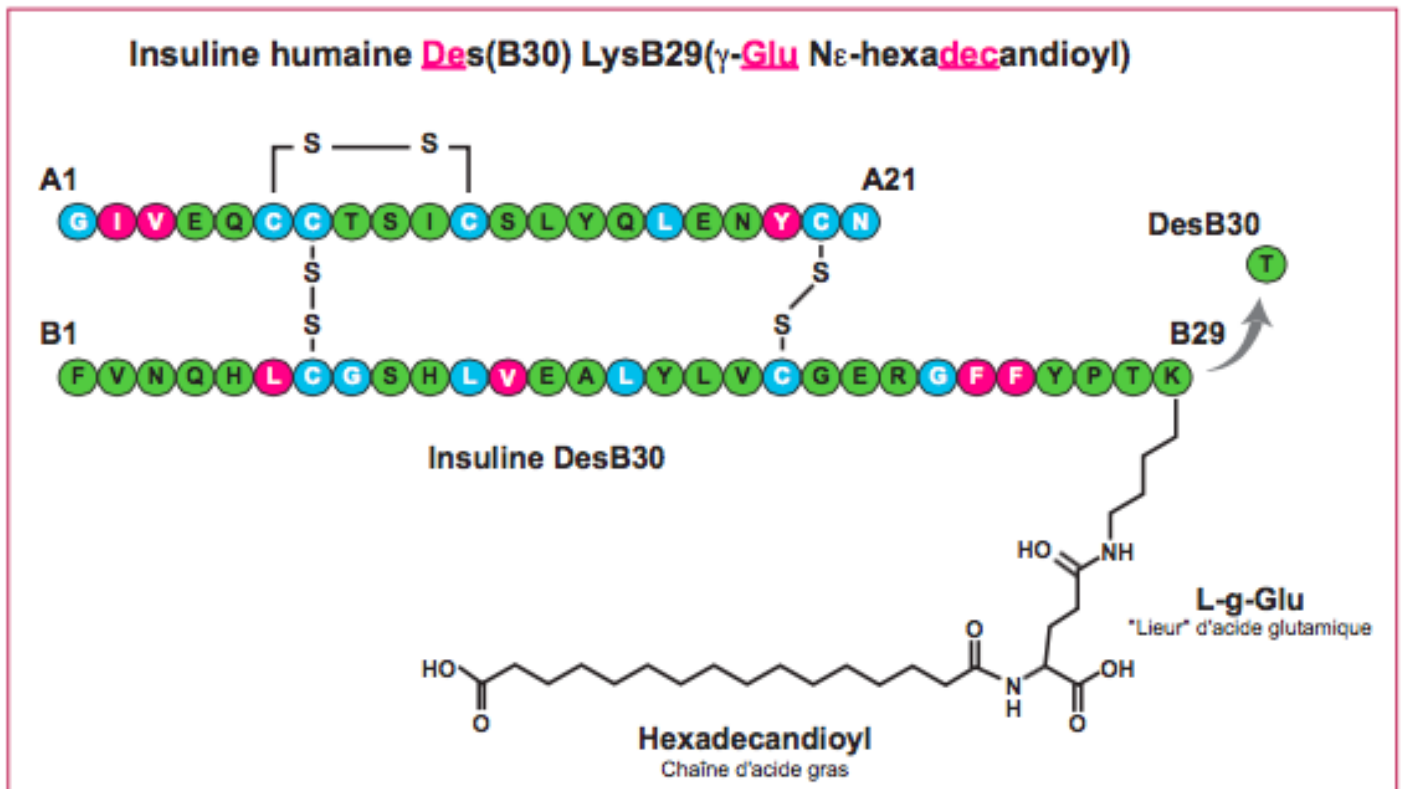


Figure 3: Structure de l'insuline Degludec [12]

D) SCHEMAS D'INSULINOTHERAPIE

Il existe plusieurs schémas d'insulinothérapie qui permettent d'atteindre les objectifs glycémiques désirés :

- ✓ Une seule injection par jour ou schéma « basal » : il est surtout utilisé pour les patients diabétiques de type 2 en association d'un traitement par antidiabétiques oraux, avec le plus souvent une injection d'une insuline lente au coucher ou alors une insuline bi phasique avant le repas du soir. Il s'agit souvent d'une phase relai chez le diabétique de type 2 entre le traitement par antidiabétiques oraux exclusivement et le moment où il sera traité avec une insulinothérapie. On l'utilise aussi pour les personnes âgées qui n'ont pas d'objectif glycémique strict et mangeant peu.
- ✓ Deux injections par jour d'un mélange fixe : une le matin et une le soir. Il convient aux personnes ayant une vie très régulière, et peut convenir aux personnes de plus de 60 ans. Une 3ème injection pourra s'effectuer avant le repas du midi si les résultats ne sont pas satisfaisants.
- ✓ Quatre injections par jour ou schéma « basal-bolus » : il s'agit ici du traitement par insuline donnant les meilleurs résultats, on l'utilise surtout pour les sujets jeunes ou les femmes enceintes, mais aussi à tous ceux qui désirent obtenir le meilleur résultat pour leur diabète. On utilise ici des insulines rapides ou ultrarapides avant les principaux repas et une insuline lente avant le dîner.

Il faut noter que l'étude Diamond a prouvé une plus grande efficacité d'une surveillance continue du glucose par mesure transcutanée interstitielle sur les résultats de l'hémoglobine glyquée en 6 mois comparativement à la glycémie capillaire classique.[13]

L'insulinothérapie provoque notamment une prise de poids, dû à l'effet antilipolytique et lipogénique de l'insuline ; et le risque le plus évident est le risque d'hypoglycémie pour lequel une autosurveillance glycémique régulière est indispensable. Des réactions locales au point d'injection comme des érythèmes peuvent également être observées.

E) SITES D'INJECTION ET ROTATION DES SITES D'INJECTIONS

L'insuline peut être administrée dans 4 zones différentes : l'abdomen, l'arrière des bras, l'avant des cuisses et les fesses. La rapidité de la libération de l'insuline dépend en partie de ces sites d'injection avec une libération plus lente au niveau des cuisses et des fesses, intermédiaire au niveau des bras et plus rapide au niveau de l'abdomen. Elle dépendra aussi de la profondeur de l'injection et de l'activité des muscles autour de la zone d'injection. On injectera donc une insuline lente au niveau de la cuisse ou des fesses et une insuline rapide au niveau de l'abdomen. Il est préférable de garder chaque jour et pour chaque injection le même site d'injection, afin d'avoir la meilleure reproductibilité de l'action de l'insuline.

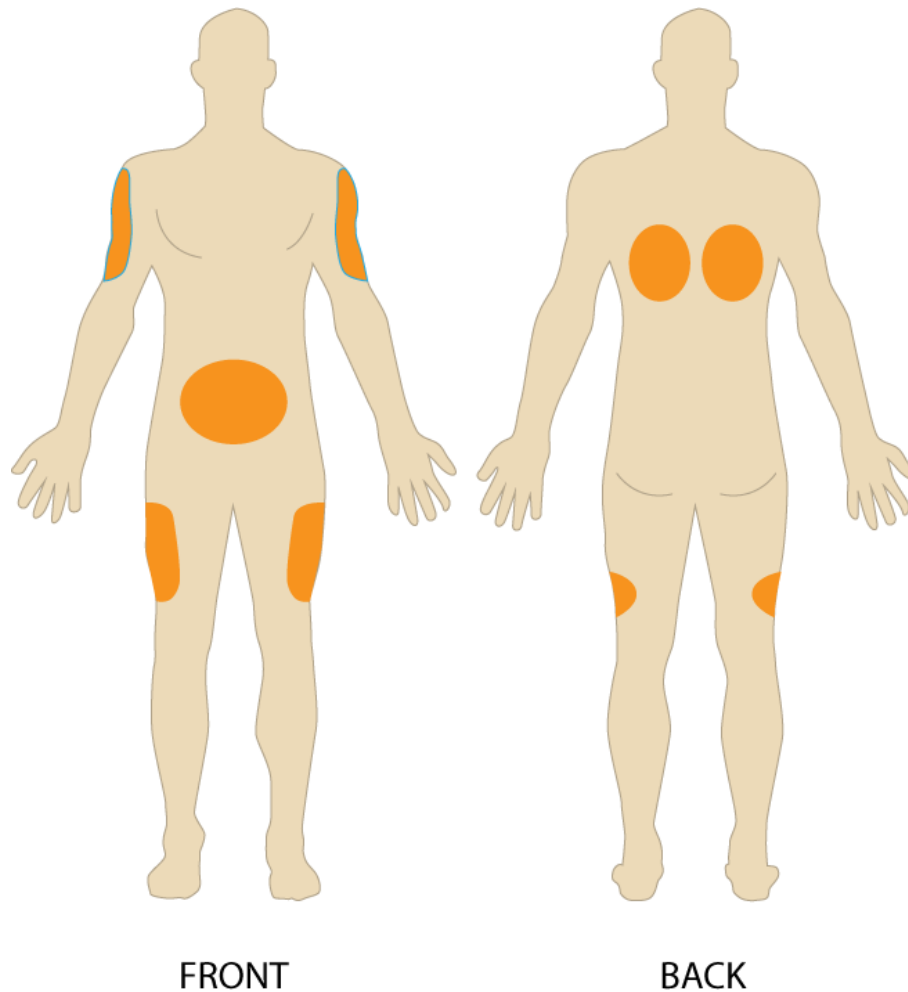


Figure 4: Site d'injection de l'insuline

A l'intérieur de ces zones d'injection doit s'effectuer une rotation des sites d'injection afin d'éviter de voir apparaître un gonflement ou une accumulation de tissus adipeux. Pour cela il faut diviser la zone d'injection en quatre parties et changer chaque semaine de quadrant d'injection tout en laissant 2cm d'écart entre chaque injection quotidienne.

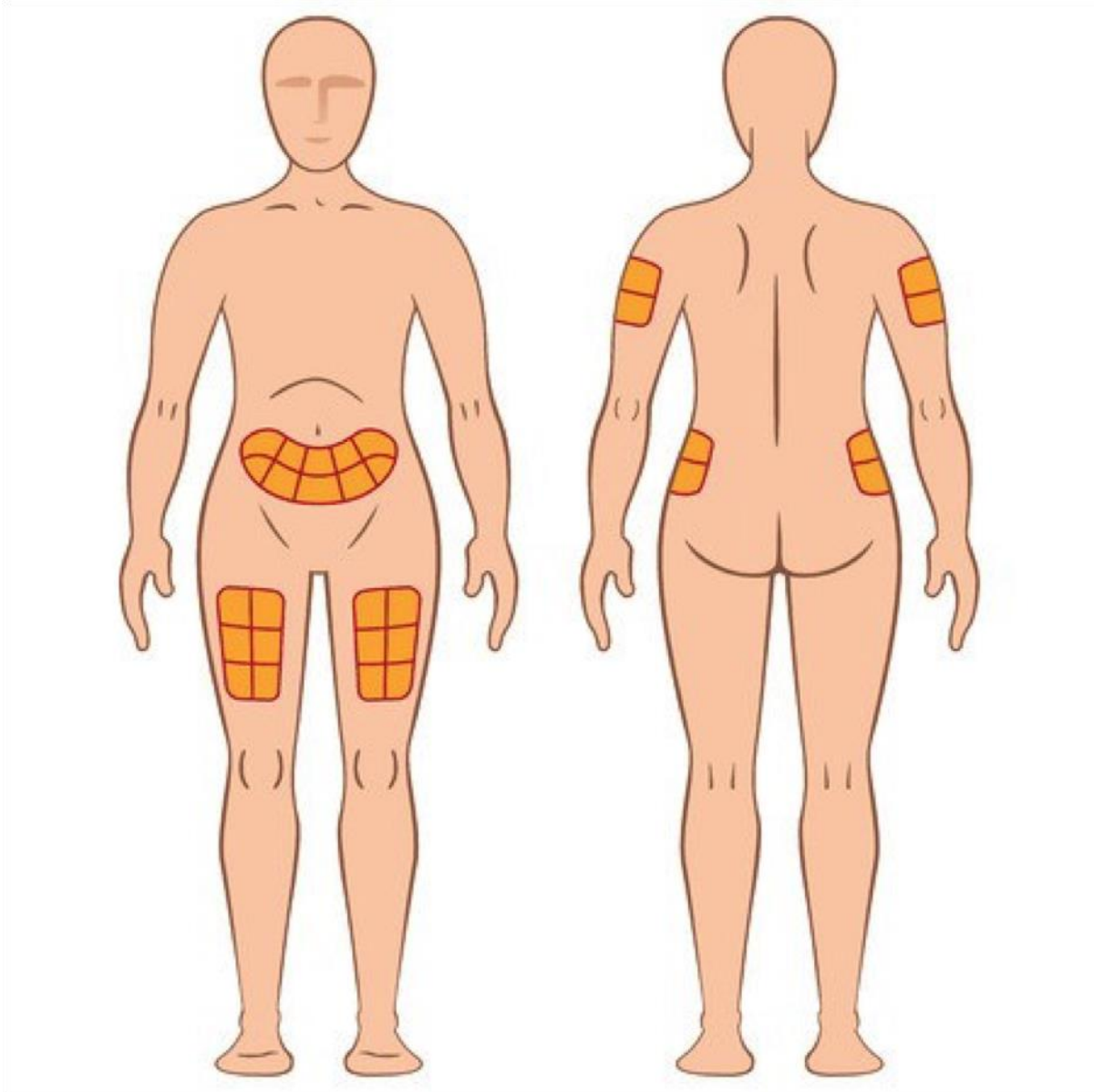


Figure 5: Rotation des sites d'injection d'insuline

F) DISPOSITIFS D'INJECTION DE L'INSULINE

a) Les stylos

Les stylos jetables ou réutilisables sont les dispositifs d'injection de l'insuline les plus utilisés par les diabétiques en France. Le stylo réutilisable en métal nécessite seulement un changement de la cartouche d'insuline.

La principale différence entre les stylos jetables et réutilisables est la précision du système d'injection : les stylos jetables sont gradués deux à deux, alors que les stylos réutilisables sont gradués à l'unité pour l'insuline.



Figure 6: Photo d'un stylo d'insuline réutilisable

Tableau 1: Avantages et inconvénients des stylos jetable et réutilisable

	STYLO REUTILISABLE	STYLE JETABLE
AVANTAGES	<ul style="list-style-type: none">• Robustesse• Protège mieux l'environnement• Précision à l'unité	<ul style="list-style-type: none">• Une boîte de 3 à 5 stylos suffit en général pour le mois.• Permet d'avoir un stylo dans chaque lieu de vie• Facilité d'utilisation
INCONVENIENTS	<ul style="list-style-type: none">• Poids élevé• Nécessite un plan B (seringue ou stylo) en cas de panne.	<ul style="list-style-type: none">• Précision par deux unités

b) Les seringues

En France il ne reste que les seringues U100 (100 I.U/ml), avec trois formats différents : 0,3 ; 0,5 et 1 ml. Les seringues U40 (40 I.U/ml) ne sont plus commercialisées en France. Il s'agit d'un dispositif très peu utilisé, sauf dans les pays moins développés.

c) Les pompes à insulines [14]

C'est ce qui ressemble le plus à l'heure actuelle à une sécrétion d'insuline naturelle par le pancréas.

Il en existe deux types : les pompes à insulines externes et les pompes implantées.

C.1) Les pompes à insulines externes :



Figure 7: Photo d'une pompe à insuline externe

Les pompes externes sont conçues avec un boîtier qui contient essentiellement un réservoir pour conserver l'insuline, poussé par un piston. Une cartouche pré remplie remplace parfois ce réservoir. Il y a également un moteur qui permet de pousser le piston et cette pompe est programmable afin de permettre au patient de gérer au mieux ses besoins en insuline. Une tubulure relie le réservoir de la pompe à un cathéter (aiguille souple) inséré sous la peau. Le cathéter peut s'insérer aux zones classiques d'injection de l'insuline : le ventre, la cuisse, le bras et la partie haute des fesses. Elle s'adapte à chaque instant aux glycémies du patient, grâce à l'injection d'une insuline ultrarapide ou rapide programmable pour un débit de base que l'on peut modifier

chaque jour de la semaine. Cela permet d'avoir plusieurs débits de base diminués en cas d'activité physique (hypoglycémie) ou augmentés en cas d'infection (hyperglycémie).

La durée de vie du réservoir ou de la cartouche est d'environ 2 à 4 jours, en fonction de la consommation d'insuline chaque jour et de la contenance du réservoir.

Depuis 2016, une pompe dernière génération est disponible sur le marché français : il s'agit d'un système type « patch » nommé Omnipod qui permet de délivrer de l'insuline sur 3 jours via une canule.



Figure 8: Comparaison entre la pompe omnipod et le système de contrôle de glycémie habituelle

La pompe « Omnipod » est composée de deux parties : la pompe à insuline externe sous forme de patch et le « Personal Diabetes Manager » qui permet de doser l'insuline à distance.

La pompe « Omnipod » permet grâce à son étanchéité de se doucher sans avoir à débrancher la pompe, alors qu'avec une pompe classique on peut débrancher le cathéter une trentaine de minutes, sans dépasser une à deux heures maximum au risque de devoir prendre un relais de traitements avec des injections sous-cutanées.

Tableau 2: Avantages et inconvénients des pompes à insulines externes

<p style="text-align: center;">Avantages des pompes à insulines externes</p>	<ul style="list-style-type: none">• On se pique une fois tous les 3 jours, lors du changement de cathéter• Programmation de plusieurs débits de base différents : permet de s'adapter aux besoins variables en insuline : activité physique, décalage horaires, hyperglycémie matinale (Phénomène de l'aube) ou hypoglycémie nocturne.• Les modèles de pompes les plus récents peuvent être couplés avec un capteur de glucose (prévenir les hypoglycémies)• Apprécier chez les enfants chez qui la vie quotidienne n'est pas régulière : appétit, activité imprévisible...
<p style="text-align: center;">Inconvénients des pompes à insulines externes</p>	<ul style="list-style-type: none">• Nécessite l'intervention du patient pour programmer la dose et le moment d'administration• Nécessite (au moins 4 fois par jour) une surveillance accrue de la glycémie pour être sûr que la pompe continue de perfuser ou que la tubulure ne soit pas bouchée : risque accru d'acido-cétose, et donc par précaution le patient doit toujours avoir un traitement insulinaire sur soi en plus de la pompe.• Peut être gênant au niveau de l'esthétique, au cours de rapport sexuel ou lors d'un sport violent : on peut le déconnecter mais pas plus d'une heure.• Plus onéreux

Plusieurs modèles de pompe à insuline externe sont disponibles sur le marché. Pour savoir laquelle est la mieux adaptée ou celle qui convient la mieux au patient, il faut se renseigner sur le site internet des laboratoires ou dans les services de diabétologie et dans les salons du diabète.

C.2) Les pompes à insulines internes (ou implantables) :

Le principe est le même que précédemment mais il nécessite une intervention chirurgicale pour l'implanter à l'intérieur de l'abdomen et que le cathéter est placé dans la cavité péritonéale.

Tableau 3: Avantages et inconvénients de la pompe implantable

Avantages de la pompe implantable	<ul style="list-style-type: none">• L'insuline est administrée dans la cavité péritonéale, entraînant une résorption plus rapide comme chez le non-diabétique• Hypoglycémies plus rares• Permettrait d'avoir moins de complications à long termes
Inconvénients de la pompe implantable	<ul style="list-style-type: none">• Nécessite une petite intervention chirurgicale (1 à 2 jours d'hospitalisation).• Remplir la pompe toutes les 6 à 8 semaines dans un centre spécialisé par piqure à travers la peau• L'insuline utilisée est fabriquée exclusivement pour la pompe : elle est 4 fois plus concentré que l'insuline classique et n'est délivré que par les Pharmacies à Usage Intérieur.• Traitement d'exception réservé aux diabètes très difficile lors d'hypoglycémie fréquentes ou graves et qui nécessite un centre implanteur à proximité de chez vous.• Pompe à changer tous les 7-8 ans en fonction de la durée de vie de la pile.

G) LES TRAITEMENTS DE DEMAIN [15]

a) Par voie nasale

L'insuline ne peut pas être pulvérisée seule par voie nasale car elle ne sera pas absorbée et sera éliminée, cependant couplée à un agent détergent tensioactif elle pourra l'être dans une limite de 10 à 20% de la dose pulvérisée.

Il y a donc peu de chances que cette voie d'administration voit le jour, sauf pour le glucagon.

b) Par voie pulmonaire

Sous forme de microparticules inférieures à 3 microns, l'insuline est absorbée dans le sang sans avoir besoin d'ajouter de tensioactif mais en petite quantité. La question principale est de savoir ce qu'engendrerait à long terme l'inhalation d'une substance active comme l'insuline. Les laboratoires ayant travaillé sur cette voie d'administration ont annoncé l'abandon des recherches, il faudra donc suivre cela de près.

c) Par voie orale

L'insuline est une protéine et à ce titre elle sera digérée lors de son passage dans l'estomac. Il faudrait qu'elle soit administrée plus loin dans le tube digestif pour éviter ces enzymes, comme le côlon, ce qui retarderait l'absorption et donc l'effet thérapeutique.

Récemment une équipe du Massachusetts Institute of Technology (MIT) (une équipe d'enquêteurs des hôpitaux Brigham and Women's, affiliés à Harvard, et Novo Nordisk) s'est inspirée de la forme de la tortue léopard pour imiter les propriétés physiques de l'animal et ainsi créer une capsule qui « retombe toujours sur ses pieds » : il s'agit du « Self-Orienting Millimeter-Scale Actuator » (S.O.M.A). Cette capsule permet d'injecter de l'insuline (ou d'autres protéines à termes) dans l'estomac grâce à un ingénieux mécanisme : un disque de sucre empêche l'aiguille à l'intérieur de la capsule d'injecter l'insuline jusqu'à ce que l'humidité déclenche l'injection. L'injection dans l'estomac ne provoque aucune douleur étant donné que la paroi ne contient pas de récepteurs de la douleur.

Le système a pour l'instant été testé sur des porcs, avec l'injection chez 5 cobayes d'un mélange de 0,3 mg d'insuline humaine et de Poly Ethylène Oxyde (PEO), et ont ensuite mesuré la quantité de ce mélange dans le sang et mesuré la glycémie des 5 animaux. Les résultats pour la glycémie et la concentration du médicament dans le sang étaient similaires à ceux obtenus lors d'une injection sous cutanée. Il faut cependant mentionner que ce dispositif ne fonctionnait que chez des animaux à jeun.[16]

III/ LE DIABETE DE TYPE 2

1) DEFINITION

Le diabète de type 2 apparaît généralement chez les personnes âgées de plus de 40 ans, avec une incidence maximale entre 75 et 79 ans. De nouveaux cas émergent en France chez les adolescents et les jeunes adultes. Il s'agit de la forme la plus répandue du diabète, recouvrant environ 90% des cas diagnostiqués de diabète. L'étiologie de la maladie est là aussi complexe, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. Le surpoids et le manque d'activités physiques joueraient un rôle clé chez les personnes génétiquement prédisposées.

Deux anomalies sont responsables de l'hyperglycémie : une insulinopénie relative c'est à dire que le pancréas fabrique toujours de l'insuline mais pas en quantité suffisante ; et une insulino-résistance qui empêcherait donc l'insuline de jouer son rôle.

Le développement de ce diabète peut passer longtemps inaperçu voir non diagnostiqué, car la présence de ce diabète sans les perturbations métaboliques observées dans le diabète de type 1 rend son diagnostic précoce difficile : on estime qu'il s'écoule en moyenne 5 à 10 ans entre les premières hyperglycémies et le diagnostic.

2) EPIDEMIOLOGIE

A) DANS LE MONDE

L'OMS prévoit environ 300 millions de diabétiques pour 2025, alors qu'ils n'étaient que 135 millions en 1995. Cette expansion du nombre de diabétiques aura surtout lieu dans les pays en voie de développement ou une augmentation de 171% aura lieu d'ici 6 ans, soit 228 millions de diabétiques, alors que dans les pays développés cette augmentation sera seulement de 41% avec un nombre attendu de 72 millions de diabétiques en 2025. La concentration de personnes diabétiques de type 2 sera plus forte dans les zones urbaines, avec essentiellement des personnes âgées de 45 à 64 ans dans les pays en voie de développement et de plus de 65 ans dans les pays développés [17].

Les pays les plus touchés resteront les mêmes, c'est à dire l'Inde la Chine et les Etats-Unis.

B) EN FRANCE

Selon l'étude Entred réalisée entre 2007 et 2010, le diabète de type 2 chez les adultes en France représenterait un peu plus de 91,9% des cas de diabètes traités pharmacologiquement, soit 2,7 millions de personnes sur les 2,9 millions de personnes diabétiques tous diabètes confondus.

Cette prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes à âge égal (exception faite pour les départements d'outre-mer), et augmente fortement avec l'âge avec un maximum atteint pour les personnes de plus de 75 ans [18].

Le surpoids, la localisation géographique et un niveau socio-économique bas augmentent le risque d'être atteint du diabète.

Une nouvelle étude nommée Entred 3 est effectuée en ce moment même et sera disponible bientôt.

3) PHYSIOPATHOLOGIE

La défaillance à l'origine du diabète de type 2 est appelé phénomène de compensation de l'insulinorésistance par la cellule bêta [1, p. 23]. Le diabète de type 2 est une affection multifactorielle où se mêlent facteurs environnementaux et hérédité. L'augmentation de la résistance des tissus dits insulino-sensibles (foie, muscle, tissu adipeux) serait liés à une exposition prolongée de ces tissus à des cytokines pro-inflammatoires, ce qui provoque une augmentation de la glycémie pour laquelle les cellules bêta n'arrivent pas à sécréter assez d'insuline. Une fois que la cellule bêta a atteint son niveau d'hyperstimulation critique et qu'elle n'est plus en mesure de contrôler la glycémie, on commence à voir apparaître le diabète et ses complications par la suite. Cette incapacité de sécrétion serait en partie due à des facteurs génétiques mais aussi à un environnement inflammatoire induit par l'obésité [5].

A) ANOMALIES DE L'INSULINOSECRETION

L'insulino-sécrétion peut se diviser en plusieurs aspects, chacun de ses aspects pouvant être sujets à des anomalies.

- ✓ L'insuline est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, environ toutes les 10-15 minutes, avec en fond une sécrétion d'insuline plus amples toutes les 60-120 minutes. La libération pulsatile de l'insuline s'explique par une modification de la concentration calcique intra cytoplasmique. L'élévation du rapport ATP/ADP cytoplasmique entraine une fermeture des canaux potassique, entraînant une dépolarisation membranaire. Lorsque le potentiel de membrane est atteint, les canaux calcique voltage dépendant s'ouvre et permettent une entrée périodique de Ca^{2+} . Ceux sont les oscillations cytoplasmiques de la concentration en Ca^{2+} qui déclenchent des oscillations de la sécrétion

d'insuline [1, p. 24]. Le glucose joue un rôle à deux moments dans l'insulino-sécrétion : premièrement après son entrée par le transporteur GLUT2 dans la cellule beta lors de son métabolisme par la voie de la glycolyse qui permet la production d'ATP via le cycle de Krebs ; deuxièmement par son action sur le potentiel de membrane qui peut entraîner une dépolarisation permanente des canaux calciques [19]. Il faut noter que le mode pulsatile est plus efficace d'un point de vue métabolique que l'administration continue d'insuline, car ce dernier est lié à un effet de rétrocontrôle négatif des récepteurs membranaires de l'insuline [1, p. 23]. Chez les patients diabétiques de type 2, dès le début de la maladie on peut observer une diminution ou disparition du caractère oscillatoire rapide de l'insuline, ce qui pourrait entraîner la mort de la cellule beta en passant par une surcharge calcique.

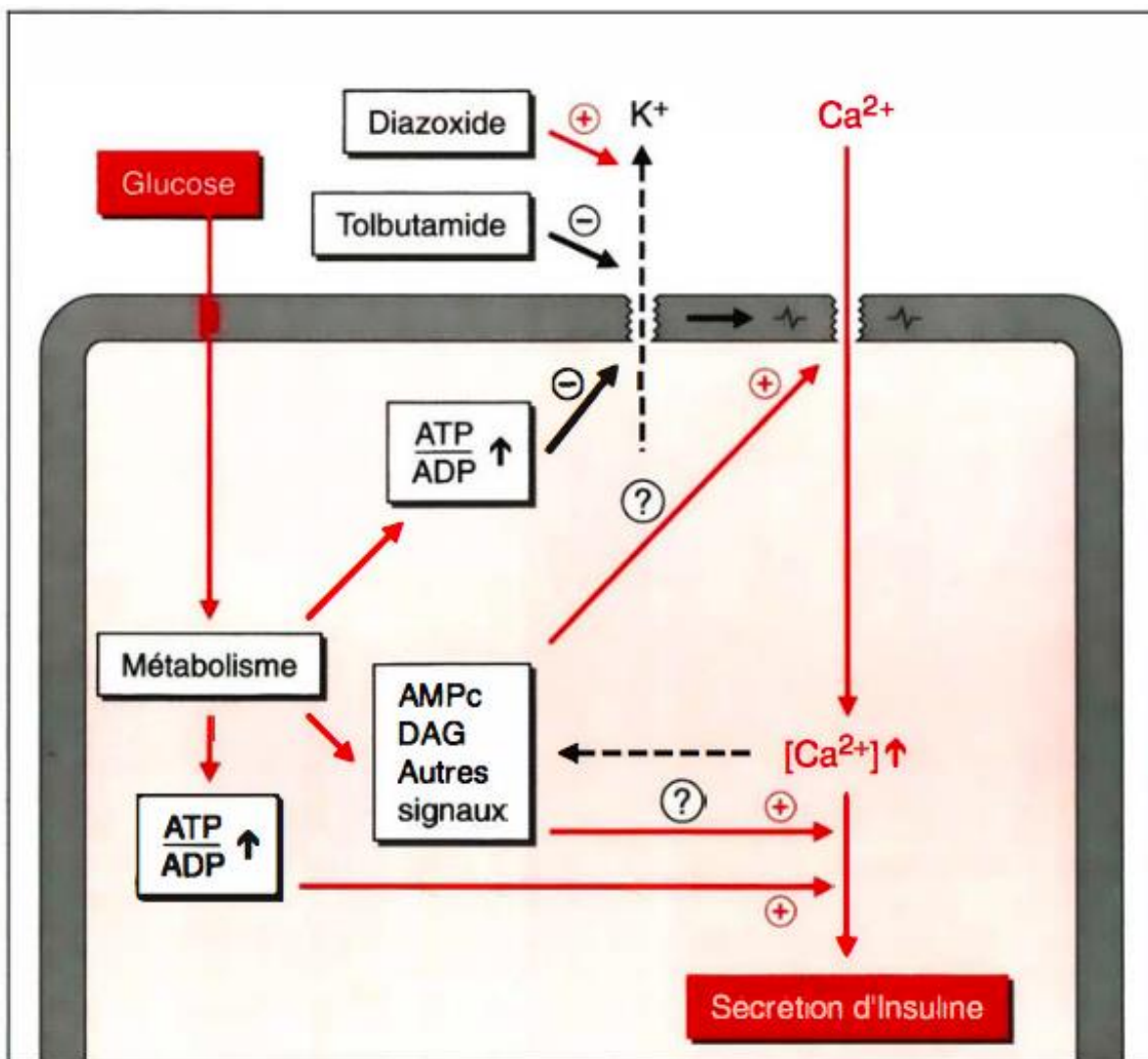


Figure 9: Représentation des mécanismes de stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose [19]

- ✓ L'insuline est sécrétée en deux temps, d'abord une phase précoce avec un pic d'insuline qui permet de contrôler la glycémie et une phase secondaire qui secrète la plus grande partie d'insuline. Chez les patients diabétiques de type 2, une anomalie de la phase précoce de l'insulino-sécrétion apparaît très tôt au cours de la maladie [1, p. 24].

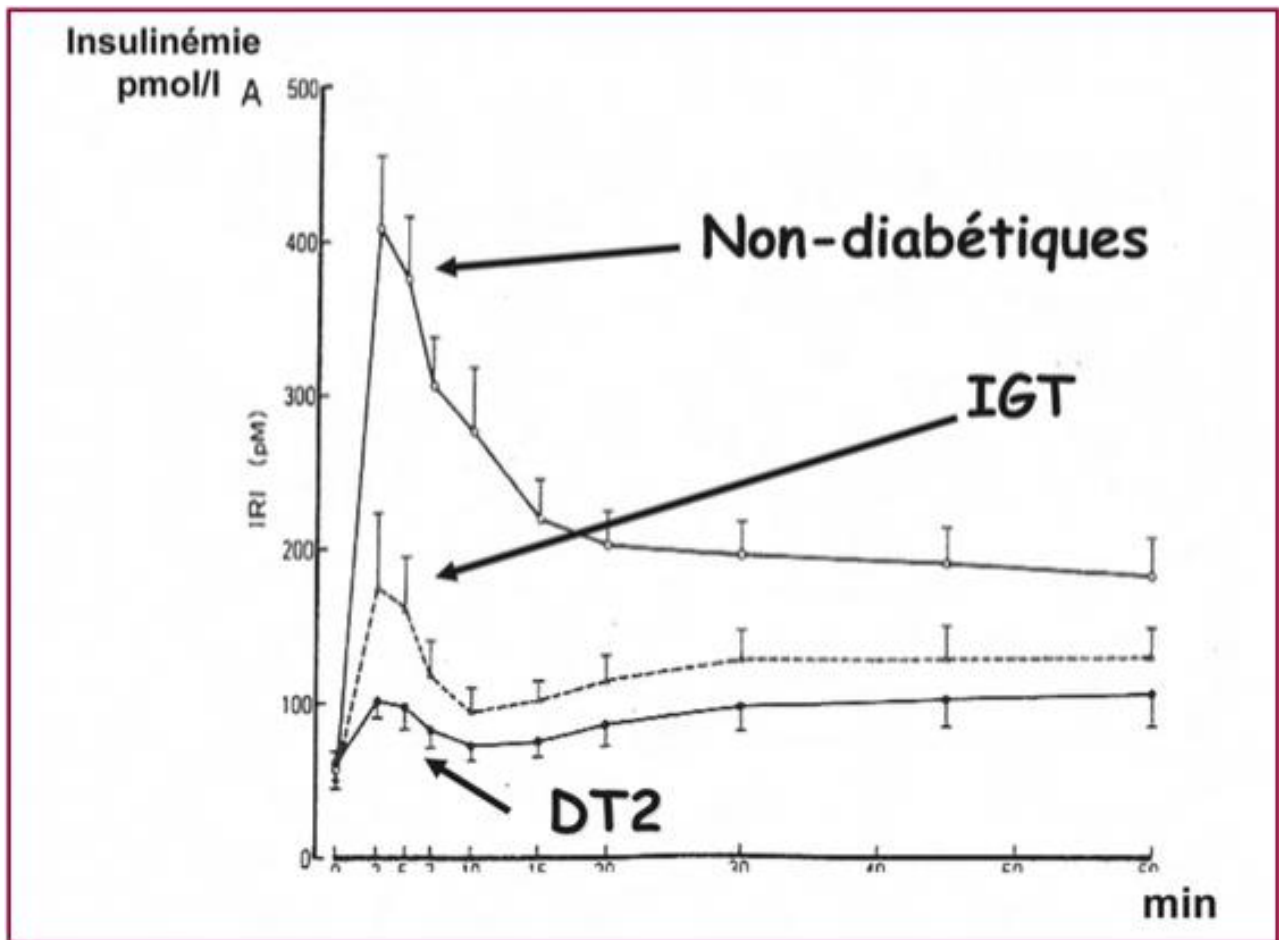


Figure 10: Anomalie de la phase précoce d'insulinosécrétion chez le patient diabétique type 2 [20]

- ✓ Les patients diabétiques de type 2 de poids normaux ou obèses souffrent d'une insulino-pénie, que ce soit à l'état normal ou après une charge en glucose. En revanche, il existe une hypersécrétion anormale de la pro-insuline et de peptides immatures : ces pro-peptides représentent 40% des peptides sécrétés par la cellule beta contre 5% chez les non diabétiques [1, p. 24].
- ✓ Théoriquement, le diabète débute réellement 10 ans avant le diagnostic de la maladie, et devient insulino-nécessitant 10 à 12 ans après le diagnostic. On a donc une insulino-sécrétion qui diminue progressivement dans le temps, alors que l'insulinosensibilité reste la même. Il existe différents mécanismes qui peuvent nous éclairer sur l'évolution de la maladie, en rapport avec la glucotoxicité et la lipotoxicité. L'explication la plus vraisemblable est que les radicaux libres produits en cas d'hyperglycémie ont un rôle toxique pour la cellule bêta, et la production mitochondriale d'ions superoxydes induits par l'hyperglycémie active l'UCP2 ce qui induit une diminution intracytosolique du rapport ATP/ADP et donc de l'insulinosécrétion [1, p. 26]. On observe donc une diminution de la masse des cellules bêta qui n'est pas compensée par un accroissement de la néogenèse.

- ✓ Le diabète de type 2 possède une composante génétique, car pour les paires de jumeaux homozygotes on a une concordance de 80 à 90% contre 40 à 50% pour les paires de jumeaux hétérozygotes [1, p. 27].

Il y a 18 variants associés au diabète de type 2 qui ont été décrits, mais leur contribution individuelle au développement de la maladie est faible ; 8 de ces variants sont associés à des altérations de l'insulino-sécrétion. Le gène TCF7L2 est un gène majeur de prédisposition au diabète de type 2, responsable d'altérations sévères de l'insulino-sécrétion et rendrait compte de 20% des cas de diabète de type 2.

- ✓ In utero, un défaut d'apport en nutriments et en acides aminés pendant la vie fœtale ou au cours des premières années de vie pourrait être impliqués dans une insuffisance de développement des îlots de Langerhans : cela pourrait donner une réduction de la masse des cellules bêta et une diminution des capacités à effectuer le phénomène de compensation de l'insulino-résistance en présence d'une grossesse, obésité, vie sédentaire ou lors du vieillissement [1, p. 27].

B) ALTERATION DE L'INSULINOSENSIBILITE

L'altération de l'insulino-sensibilité ne sera pas responsable en elle-même du diabète, puisque seront mis en place chez le sujet sain des mécanismes d'adaptation de l'insulino-sécrétion : c'est le cas de la majorité des sujets obèses. Il ne sera donc que le révélateur de la maladie, ou de l'hyperglycémie : on observe deux situations qui sont physiologiques à savoir la grossesse durant laquelle l'insulino-résistance (IR) apparaît au 2ème trimestre de grossesse ; et le vieillissement pour lequel la diminution de la masse musculaire induit une augmentation des besoins en insuline. Selon une étude réalisée en 2015, l'IR serait secondaire à une anomalie de stockage des graisses dans le tissu adipeux sous-cutané, entraînant un stockage ectopique et en particulier intra-abdominal, musculaire et hépatique et ceci indépendamment de la corpulence [21].

Même si les mécanismes moléculaires expliquant l'IR dû à une altération du métabolisme des lipides, et en particulier des acides gras libres (AGL) ne sont pas encore complètement élucidés, deux grands axes se dégagent : l'un portant sur une inhibition directe des principales enzymes du métabolisme du glucose, et l'autre sur une altération de la voie de signalisation de l'insuline [22, p. 109].

4) CRITERES DIAGNOSTIQUES [8]

Le diabète de type 2 évolue le plus souvent en silence sur plusieurs années et n'est découvert qu'au hasard d'un test de dépistage ou lors d'une prise de sang. Il existe des signes qui peuvent nous alerter comme une sensation de soif plus importante qu'habituellement, une augmentation du nombre de mictions, une perte de poids, une fatigue et si le diagnostic est plus tardif : une vision trouble, une cicatrisation des plaies retardée, des infections plus fréquentes.

Comme pour le diabète de type 1 une mesure de la glycémie capillaire après un jeûne de 8 heures permet d'affirmer le diagnostic : une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/L à jeun réalisée à deux reprises permet de poser le diagnostic.

Une fois diagnostiquée, des examens complémentaires seront réalisés dont un examen clinique (Indice de Masse Corporelle, examen du cœur, examen neurologique) et un examen biologique comprenant essentiellement la mesure de l'hémoglobine glyquée.

5) THERAPEUTIQUE DU DIABETE DE TYPE 2

A) OBJECTIFS GLYCEMIQUES

Chaque diabète étant différent par sa date d'apparition et par ses risques de complications micro/macrovasculaires, les objectifs glycémiques seront variables pour chaque individu. Il faut que le patient en discute avec son médecin pour que des objectifs réalisables soient fixés.

Il y a principalement trois paramètres qui rentrent en considération pour fixer les objectifs glycémiques [15, p. 161] :

- ✓ L'âge : ils seront plus stricts chez un patient jeune et moins stricts chez une personne âgée.
- ✓ L'existence de complications microvasculaires qui demanderont un contrôle plus strict
- ✓ L'existence de complications macrovasculaires, qui peut démotiver le patient et l'inciter à un contrôle moins strict.

Tableau 4: Recommandation des objectifs glycémiques de la Haute Autorité de Santé en janvier 2013

Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieure [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

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

2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m².

B) MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

a) L'Indice Glycémique (IG) et Charge Glycémique (CG)

L'IG est un critère de classement des aliments contenant des glucides : plus la glycémie augmente dans les deux heures suivant l'ingestion de cet aliment, et plus l'IG est élevé.

Il est calculé sur la base d'un autre aliment auquel on attribue l'IG 100, en général 50g de glucose dilué dans l'eau, et on fait le rapport de l'aire sous la courbe de l'aliment testé sur celle de l'aliment de référence multiplié par 100.

On obtient alors un résultat sur une échelle allant de 0 à 100, que l'on peut diviser en trois classes :

- ✓ Un IG faible pour un résultat inférieur ou égale à 55.
- ✓ Un IG moyen pour un résultat entre 56 et 69.
- ✓ UN IG élevé pour un résultat supérieur ou égal à 70.

Il existe bien évidemment des facteurs de variabilité de cet IG :

- ✓ Si l'aliment est consommé seul ou en association lors d'un repas,
- ✓ Sa transformation : par exemple des pâtes cuites trop longtemps augmenteront plus rapidement la glycémie que des pâtes pas assez cuites, ou à l'inverse l'ajout d'un acide (citron, vinaigre) réduira l'IG.
- ✓ La personne qui le consomme elle-même : âge, sexe, activité physique et niveau d'insulino-résistance.
Pour avoir un résultat fiable sur la glycémie, le plus simple est de la mesurer grâce à son lecteur de glycémie avant et 1h30 après le repas.

Cependant, l'IG ne prend en compte que l'aspect qualitatif de l'aliment et pas l'aspect quantitatif : c'est là que la CG intervient en permettant d'évaluer l'élévation de la glycémie pour une quantité d'aliments absorbé courante.

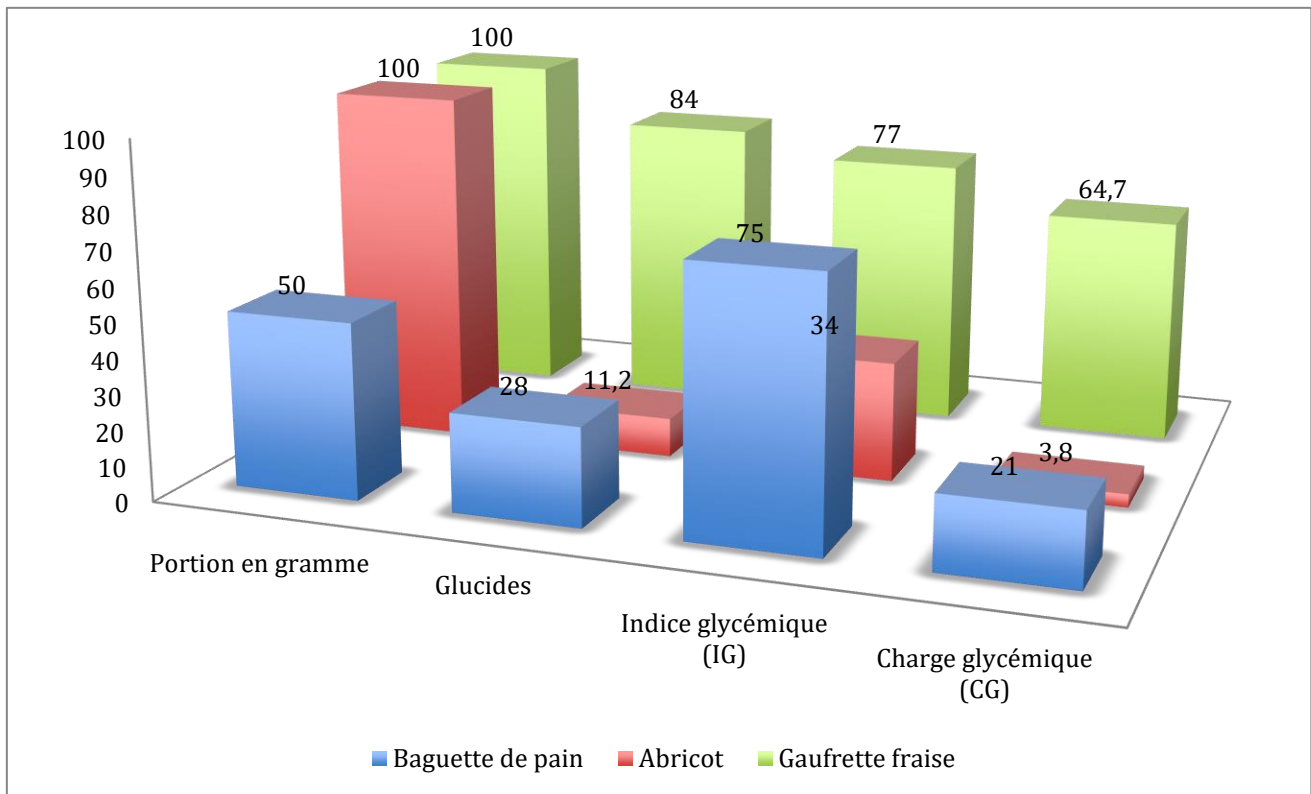


Figure 11: Comparaison de l'Indice glycémique et de la charge glycémique de 3 aliments selon les données recueillies dans « L'actualité de l'indice glycémique » [23]

Sur la figure 12, on peut voir que pour 100g d'abricot et 100 g de gaufrette de fraise, l'indice glycémique n'est pas le même car la gaufrette contient plus de sucre que l'abricot. On peut voir aussi que l'indice glycémique de la baguette de pain et celui de la gaufrette de fraise sont équivalente, mais la charge glycémique est bien différente du fait de la différence entre le taux de glucides par aliments (56% pour la baguette contre 84% pour la gaufrette) et de la quantité d'aliments ingérés.

Ce qui est important de retenir par rapport aux glucides dans l'alimentation des personnes diabétiques de type 2, c'est qu'il ne faut pas les supprimer de l'alimentation, mais en consommer de façon raisonnable et privilégier ceux qui ont un IG faible, afin d'avoir une glycémie stable tout au long de la journée et d'éviter les complications microvasculaires.

Une quantité raisonnable de glucides dans la journée serait 180 g/jour pour une femme sédentaire et 200-220 g/jour pour un homme sédentaire ; et beaucoup plus pour une personne sportive. [15, p. 166].

La plupart des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids, et il est donc important de suivre un régime pour perdre du poids, sauf pour une personne trop âgée pour qui cela serait plus nuisible que bénéfique. Ils

faudra donc diminuer le plus possible les aliments à forte teneur en graisse notamment les huiles, le beurre, la charcuterie en général, le fromage, le chocolat [15, p. 164].

Les aliments à privilégier seront les graisses insaturées, c'est à dire les oméga 3 et les oméga 6, les fibres alimentaires et les antioxydants. [14, p. 105]

Tableau 5: Avantages des différents aliments

	Oméga 3	Oméga 6	Fibres Insolubles	Fibres solubles	Antioxydants
Avantages	Diminution du taux de triglycérides sanguins Prévention de la formation de caillots dans le sang Anti-inflammatoire Protection de la paroi artérielle	Antiallergique Protection cardio-vasculaire Bénéfique sur le système nerveux central : entre dans l'élaboration des structures nerveuses et des membranes cellulaires. Action antihémorragique Anti-inflammatoire	Augmente la satiété Augmente le volume des selles Régule la fonction intestinale	Formation d'un gel lors du contact avec l'eau Possible réduction du taux de cholestérol sanguin	{ Prévention cardio-vasculaire.
Sources (exemples)	{ Poissons gras (saumon, thon, sardines, hareng), huile de lin,	{ Œufs entier, beurre, huile de foie de morue, huile de colza...	{ Aliments à base de grains entiers, légumes et fruits, légumineuses	{ Légumineuses, fruits et légumes	{ Fruits rouges (fraises, framboises...), et légumes (Ail, épinard, poivron rouge...).

L'exercice physique est largement recommandé pour un patient diabétique de type 2, car il a des effets bénéfiques à tous les niveaux (que ce soit sur l'état cardiaque, respiratoire, musculaire et mentale) et notamment sur l'équilibre glycémique. Il faut pour cela pratiquer une activité physique d'au moins 30 minutes 3 fois par semaines.

b) L'assiette du diabétique :

De nos jours nous mangeons de moins en moins équilibré, dû en partie à notre travail qui nécessite une restauration sur le pouce mais aussi à la tentation de manger fast-foods et parfois aussi le manque de motivation pour préparer des plats soi-même. Je pense qu'une des clés pour prévenir cette malnutrition est d'apprendre à cuisiner quand on est enfant, pour s'y habituer et prendre plaisir à le faire soi-même. L'alimentation est le premier médicament et donc nous devons tous manger le plus sainement possible, en particulier les personnes diabétiques. Les apports quotidiens recommandés sont de 50 à 55% de glucides, 35 à 40% de lipides et 10 % de protéines, et il faut apprendre à estimer la quantité de glucides, lipides et protéines dans les aliments de la vie courante. Même si le diabète est causé par une mauvaise utilisation du glucose dans l'organisme, il ne faut pour autant pas le supprimer de leur alimentation.

Selon la fiche « Coup d'œil sur l'alimentation de la personne diabétique » disponible sur « Diabète Québec », l'alimentation d'une personne diabétique est constituée de 3 repas équilibrés par jour espacé de 4h,

accompagnés de collation de valeur nutritive adaptée (1 fruit dans la journée ou 1 tranche de pain le soir) si le traitement du patient diabétique le requiert et si possible au moins 2h après le repas. Une alimentation équilibrée est une alimentation composée de fruits, légumes, féculents, viandes, produits laitiers et matières grasses dans de bonnes proportions. Les aliments riches en matières grasses saturées, salées et la consommation de sel et d'alcool sont à éviter au maximum. Le schéma suivant explique bien la proportion de chaque aliment à consommer par repas :

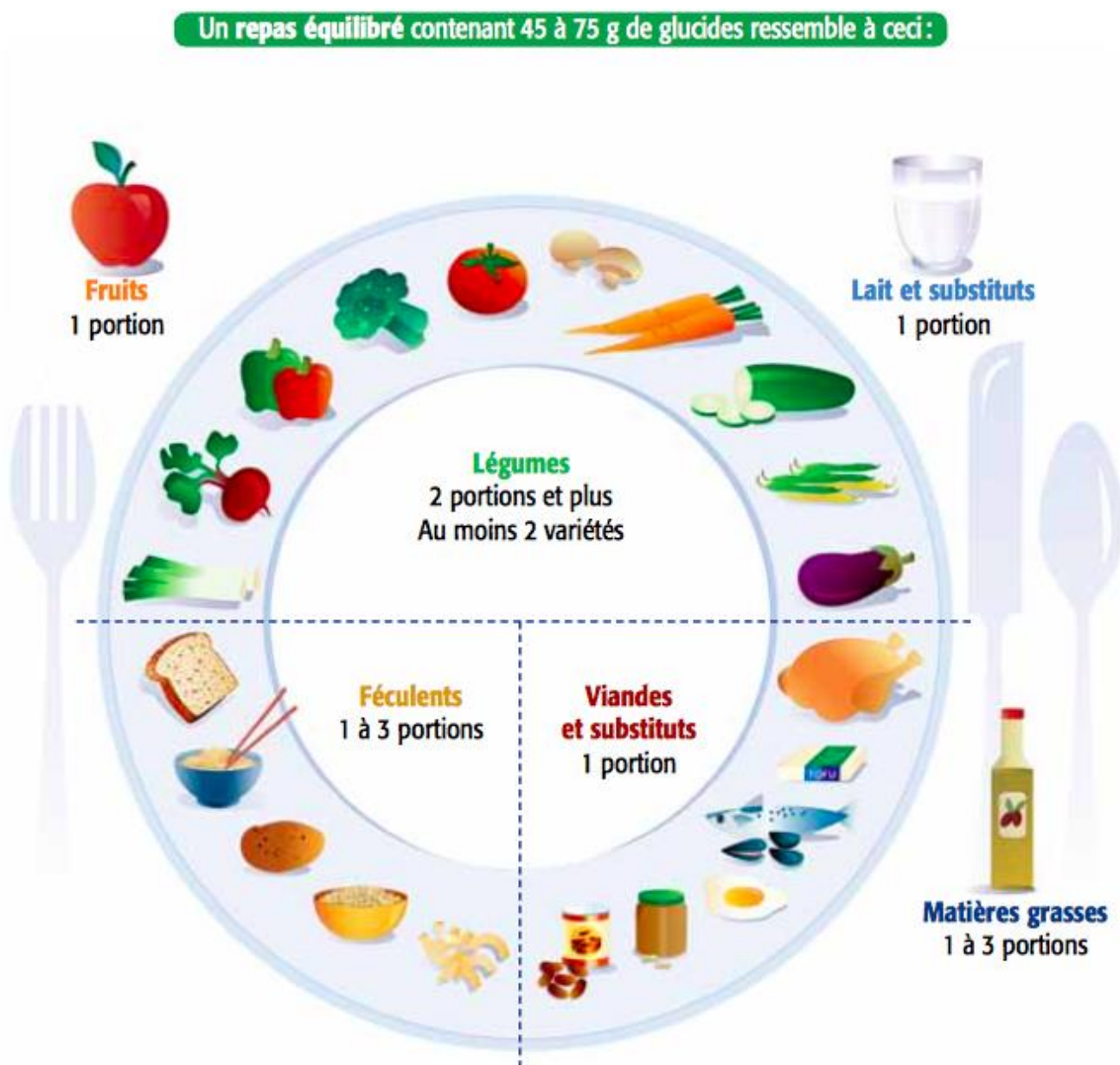


Figure 12: Assiette type d'un repas équilibré (Coup d'oeil sur l'alimentation du diabétique, Diabète Quebec)

Les portions ne sont pas équivalentes en terme d'apport en glucides, en terme de quantité et en apport journalier :

- ✚ Une portion de féculents ou de fruits équivaut à 15g de glucides, une portion de légumes équivaut à 5g de glucides, une portion de lait et substituts équivaut à 12 ou 15g de glucides, et une portion de viandes ou de matières grasses n'apportent aucun glucide.
- ✚ Pour essayer de se représenter les quantités : une portion d'huile végétale est de 5ml ; une portion de viande est de 90g ; 2 portions de légumes, fruits ou féculents équivaut à une tasse de 250ml.
- ✚ L'essentiel est de consommer 6 à 10 portions de féculents par jour, 2 à 5 portions de fruits, au moins 4 portions de légumes, 2 à 3 portions de viandes ou substituts, 2 à 4 portions de laits ou substituts, 4 à 8 portions de matières grasses.

C) TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

a) Biguanides

Dernière représentante de sa famille, la metformine est un biguanide issu d'une plante herbacée : la « Galega officinalis » qui est utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle [24]. On ne connaît pas encore à l'heure actuelle les détails de son mécanisme d'action mais on sait qu'elle peut agir à trois niveaux différents :

- ✓ Au niveau du foie : elle inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse et stimule la synthèse intracellulaire du glycogène grâce à la glycogène-synthase.

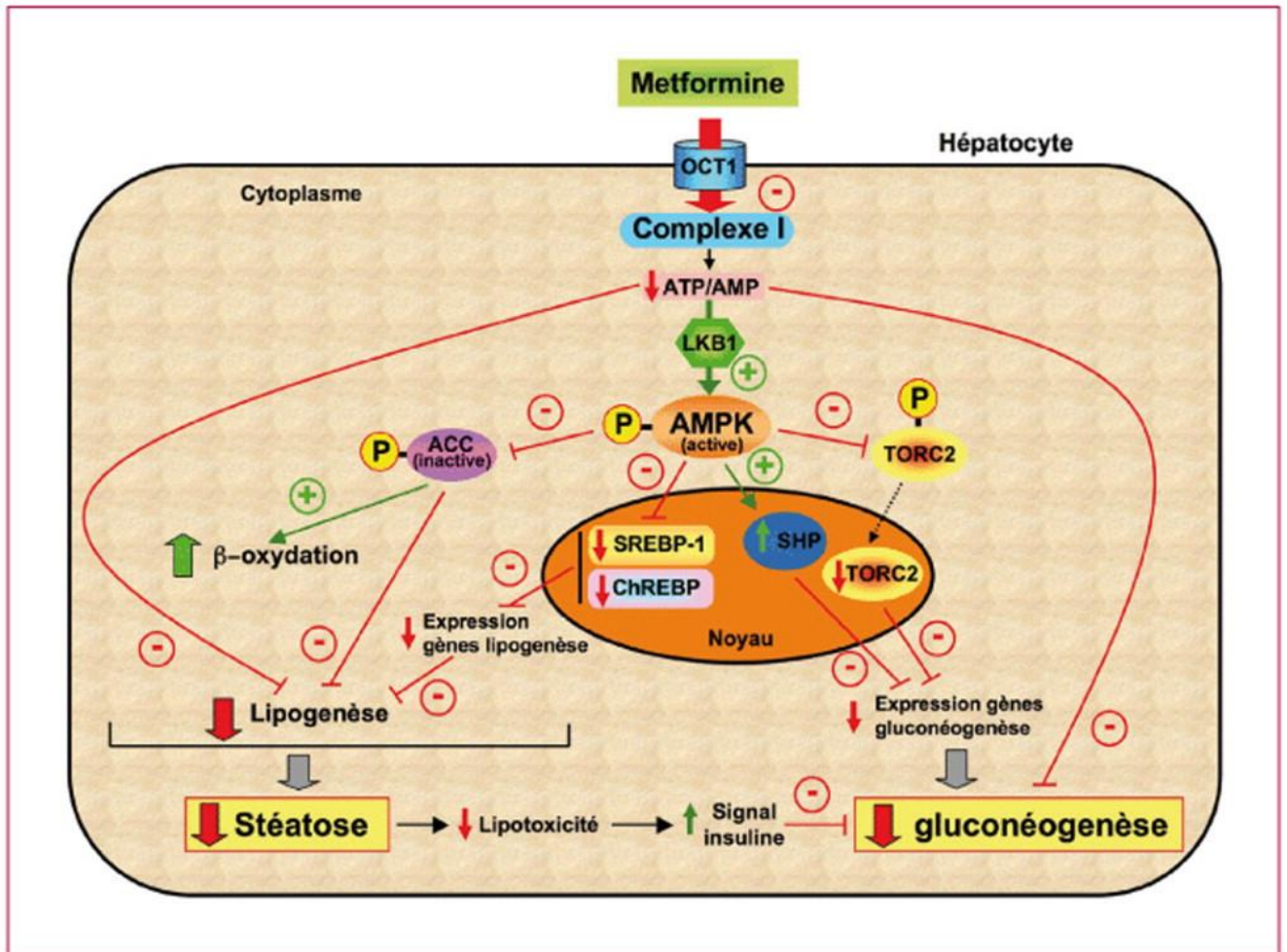


Figure 13: mécanisme d'action de la metformine au niveau de l'hépatocyte (extrait de [25])

Son entrée dans l'hépatocyte se fait grâce à un transporteur nommé « Organic cation transporter 1 » (OCT1), dans lequel elle pourra inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînant d'une part la chute de la production d'ATP et par conséquent de la gluconéogenèse (voie métabolique consommatrice d'ATP) ; et une augmentation d'AMP qui inhiberait la néogluconéogenèse par l'intermédiaire d'une enzyme (la fructose-1,6-diphosphatase) et qui inhiberait la glycogénolyse par l'intermédiaire de l'adénylate cyclase [24].

- ✓ Au niveau musculaire et hépatique : au niveau musculaire on observe de manière égale au foie une modification du rapport AMP/ATP : cela entraîne l'activation d'une kinase permettant une meilleure captation du glucose par ses transporteurs (GLUT1 et GLUT4) : l'AMPK. L'utilisation périphérique du glucose est aussi améliorée. L'activation de l'AMPK inhibe de la même manière la lipogenèse et la gluconéogenèse, et stimule en plus l'oxydation des AG.

- ✓ Au niveau intestinal : elle module l'expression des transporteurs du glucose au niveau des entérocytes (baisse de SGLT-1 et augmentation de GLUT2) retardant l'absorption intestinale du glucose, et augmente la capacité de transport de tous les transporteurs membranaires de glucose.

Elle possède une activité anti hyperglycémiant sans augmenter la sécrétion d'insuline et donc sans risque d'hypoglycémie. C'est la molécule de 1^{ere} intention après les règles hygiéno-diététiques.

Elle permet également d'augmenter la sensibilité à l'insuline au niveau du foie et des tissus périphériques, et diminue la lipogenèse tout en augmentant la synthèse des acides gras.

La molécule a fait preuve de son efficacité par une expérience de plus de 60 ans, et entraîne très peu d'effets indésirables : le principale étant les problèmes digestifs dont la diarrhée.

Il y un risque majeur sur lequel il faut focaliser son attention : elle est toxique pour le rein d'où le besoin de mesurer systématiquement le débit de filtration glomérulaire. Si le DFG est au-dessus de 80ml/min on pourra prescrire 3000 mg/jour de metformine, et cette posologie sera dégressive jusqu'à un DFG de 30 ml/min au-dessous duquel il faudra passer à une autre classe de médicaments.

Une autre interaction auquel le médecin et le pharmacien doivent faire attention est l'injection d'un produit de contraste iodé : il y a un risque d'acidose lactique dû à la concentration élevée de metformine en lien avec l'insuffisance rénale fonctionnelle dû au produit iodé. Dans ce cas-là un arrêt de prise le jour de l'examen et les deux jours suivant sera nécessaire.

b) Sulfamides hypoglycémiantes et glinides [26]

Il s'agit de molécules sécrétagogues, c'est à dire stimulant la sécrétion d'insuline, et pouvant donc induire une hypoglycémie, elles sont généralement utilisées en seconde intention.

Il n'existe qu'un seul représentant de la classe des glinides : le repaglinide. Son mode d'action est similaire à celui des sulfamides hypoglycémiantes et il existe sous 3 dosages : 0,5 ; 1 et 2 mg sachant qu'il ne faut pas dépasser les 4 mg par prise soit 16 mg/jour et que sa mise en place doit être progressive. Les sulfamides hypoglycémiantes ont une action qui dure plus de 12 heures voir 24 heures à l'inverse du repaglinide qui possède une action beaucoup plus courte de 2 à 4 heures : il faut donc l'administrer à chaque repas. Il semble être efficace plus rapidement et plus fortement : il sera éliminé majoritairement par le foie ce qui permet son utilisation même en cas d'insuffisance rénale.

Pour les sulfamides hypoglycémiantes il existe plusieurs représentants et cette action hypoglycémiant a été découverte à Montpellier aux alentours de 1945 par le professeur Marcel Janbon alors qu'il étudiait l'utilisation d'un sulfamide comme antibactérien contre la fièvre typhoïde.

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes réside dans la liaison de ces molécules à un récepteur en surface des cellules bêta pancréatique nommé SUR1 et empêche la sortie de potassium de la cellule par

fermeture des canaux potassiques ATP dépendant. Cela entraîne une augmentation du potassium intracellulaire créant une dépolarisation cellulaire suffisamment importante pour déclencher l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant entraînant l'exocytose des vésicules d'insulines.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont le risque d'hypoglycémie dose-dépendant, la prise de poids, des troubles digestifs et un risque de photosensibilisation. Les principales contre-indications sont une insulinopénie, une insuffisance rénale sévère et la porphyrie hépatique.

c) Inhibiteurs des α -glucosidases [27]

Deux représentants de cette classe sont disponibles : l'ascarbose et le miglitol.

Il s'agit d'une classe d'antidiabétiques oraux agissant en diminuant l'absorption des glucides dans le tube digestif. Les α -glucosidases sont des enzymes présentes à la surface des cellules du petit intestin et permettent la dégradation des glucides absorbés pendant les repas. Ces enzymes seront plus ou moins nombreuses à être inhibées en fonction de la dose de médicaments absorbée. Les glucides non dégradés se déplaceront alors jusqu'au gros intestin où ils permettront aux bactéries présentes de se développer ce qui donne comme effet indésirable de ces molécules des ballonnements et des flatulences. C'est pour cette raison que la dose de médicaments doit être augmentée progressivement. Cette classe de médicaments n'entraîne pas non plus d'hypoglycémie car elle ne joue pas sur l'action de l'insuline. Ils peuvent être utilisés en cas de contre-indication à d'autres classes médicamenteuses (biguanide ou sulfamides) ou en associations avec celles-ci (sulfamide uniquement pour le miglitol) dans le traitement du diabète de type 2, avec une indication préférentielle lorsque l'hyperglycémie est post-prandiale.

Mis à part les troubles digestifs, ces molécules peuvent induire une augmentation des transaminases ou une affection de la peau (urticaire, érythème). Les principales contre-indications sont une insuffisance rénale sévère et des maladies chroniques de l'appareil digestif préexistante.

d) Incrétinomimétiques : analogues du GLP1 et gliptines [28]

Les incréтины sont des hormones sécrétées en majeure partie par la paroi de l'intestin grêle et agissent sur le pancréas en augmentant la sécrétion d'insuline et en diminuant la sécrétion de glucagon. Deux de ces hormones semblent avoir un intérêt thérapeutique et sont sécrétées lors de l'absorption du glucose : le Glucagon-Like polypeptide 1 (GLP1) et le Glucose stimulating Insulin Polypeptide (GIP). Leur action est brève car elles sont rapidement dégradées dans le sang par une autre enzyme appelée Dipeptidylpeptidase (DDP) dont l'isoforme DDP-4 dégrade plus spécifiquement le GLP1.

L'intérêt thérapeutique pour le patient diabétique est d'augmenter la durée d'action du GLP1 soit en inhibant l'action du DDP-4 soit augmentant la dose de GLP1.

Les analogues du GLP1 ont une durée d'action qui varie de 6 heures à 1 semaine, et ont une action plus intéressante pour le patient diabétique de type 2 que les inhibiteurs du DDP-4 : en inhibant la sécrétion de

glucagon ils permettent de diminuer les pics post-prandiaux d'hyperglycémie et agissent également sur le cerveau en augmentant la satiété : cela favorise la perte de poids chez le patient diabétique.

Les analogues du GLP-1 peuvent induire de légères hypoglycémies et des troubles gastro-intestinaux. Les hypoglycémies plus sévères ont été observées lors de l'association des analogues du GLP-1 avec de l'insuline ou les sulfamides hypoglycémisants.

e) Inhibiteurs de SGLT-2 ou glifozines

Il s'agit de molécules qui agissent au niveau du rein, et plus précisément sur les sodium-glucose co-transporteurs (SGLT) qui sont situés à deux niveaux : SGLT1 situés préférentiellement au niveau du tube digestif et dans une portion distale du tubule proximal, et SGLT2 situés au niveau du tubule proximal [29].

Chez un sujet sain, la majorité du glucose plasmatique filtré au niveau du glomérule rénal est réabsorbée au niveau tubulaire tant que la glycémie reste inférieure à 1,8 g/L. Au-delà on observera une glycosurie en fonction de l'élévation de la glycémie.

Chez le sujet DT2, cette valeur est un peu plus élevée du fait d'une surexpression du gène du SGLT2 : environ 2,2 g/L.

Les glifozines inhibent cette réabsorption du glucose de manière à faire tomber la glycémie en faisant tomber ce seuil rénal du glucose à 0,8 g/L : ils améliorent le contrôle glycémique à jeun et en période post-prandiale et ce de manière indépendante de l'insuline, mais leur action dépend du niveau d'hyperglycémie et du débit de filtration glomérulaire.

La contre-indication qui en résulte est une insuffisance rénale sévère avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60mL/min/1,73m² mais risque d'évoluer avec le temps au vu de son effet protecteur rénal.

Il en existe principalement 4 : l'empagliflozine, l'ertugliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine. Elles ont une similarité structurelles mais n'ont pas toutes la même affinité pour SGLT2 : l'empagliflozine est celle ayant un profil de sélectivité le plus élevé suivi de l'ertugliflozine, la dapagliflozine et enfin avec une faible sélectivité la canagliflozine [29].

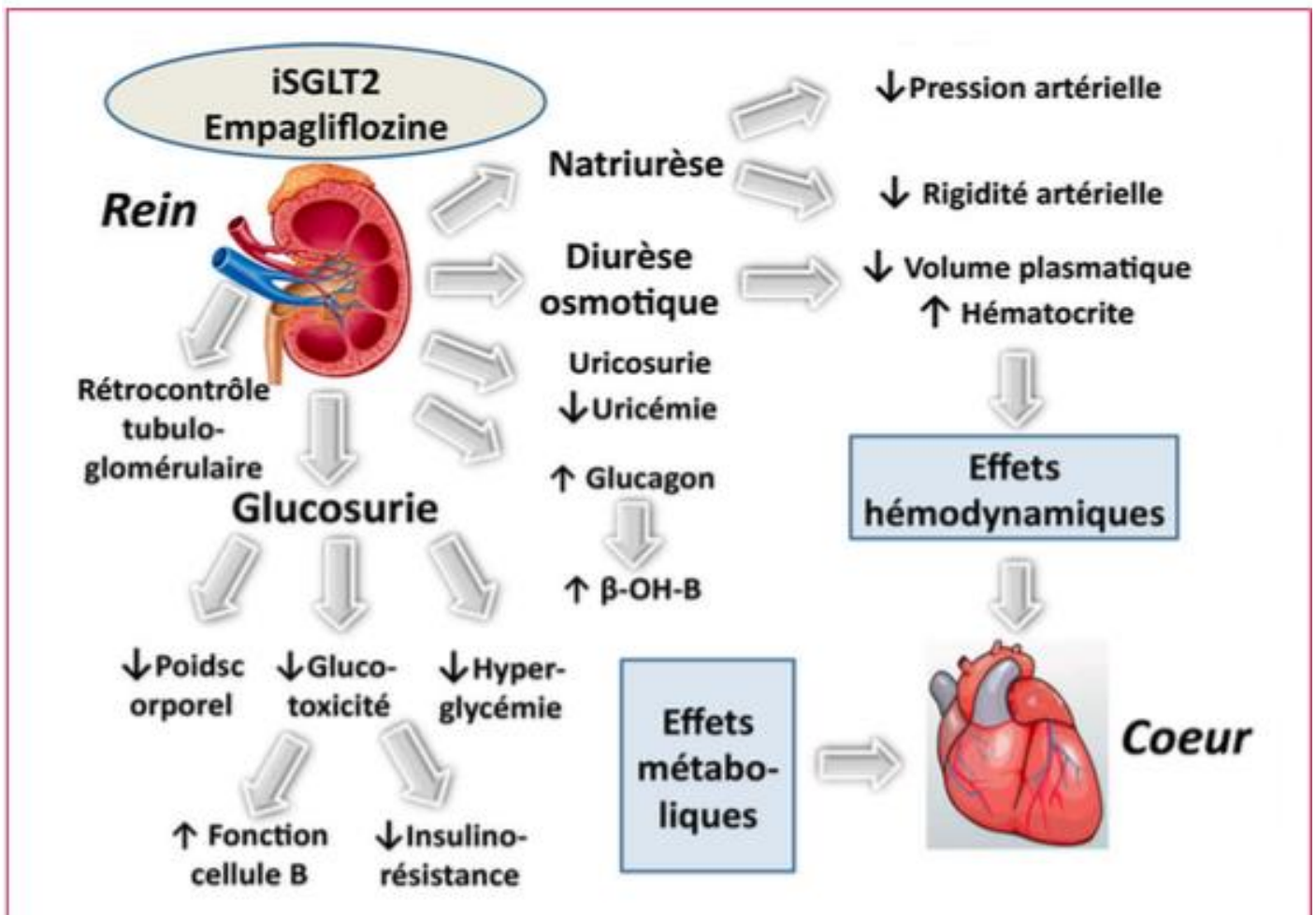


Figure 14: Effets hémodynamiques et métaboliques des gliflozines (extraite de [30])

Les inhibiteurs de SGLT2 offrent une protection rénale et cardiovasculaire qui pourrait être expliquée d'une part par une augmentation du taux de béta-hydroxybutyrate qui est considéré comme un meilleur substrat énergétique pour le cœur et le rein ; et d'autre part par une natriurèse et une diurèse osmotique entraînant une diminution de la pression artérielle et de la surcharge volémique [30]. Au niveau métabolique, on observe dans les études cliniques une baisse de l'HbA1c de 0,5 à 0,9% en moyenne accompagnée d'une perte de poids allant de 2 à 4 kg. Ces effets sont bénéfiques chez le patient DT2 quand on connaît le risque de complications cardio-vasculaires et rénales dans le temps, et ont une place dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse de son hyperglycémie.

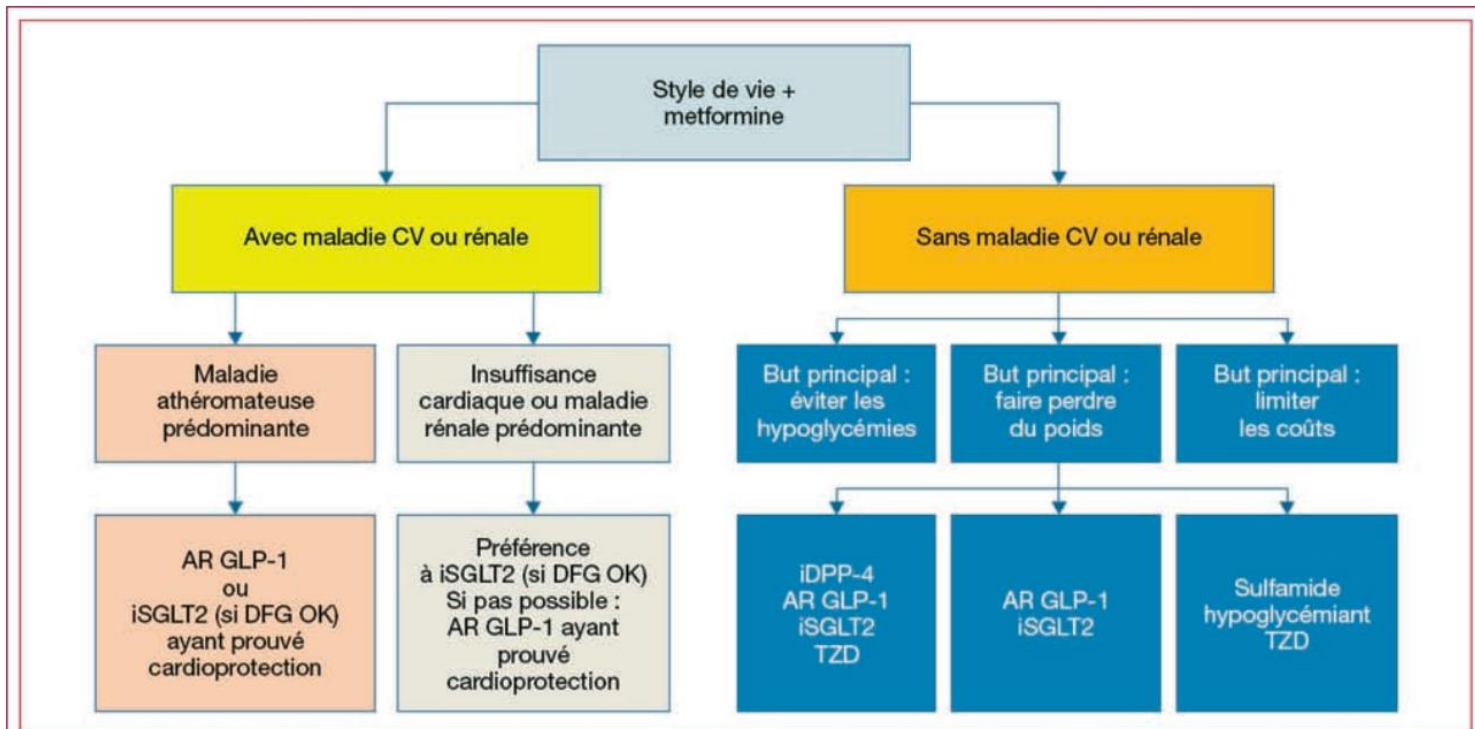


Figure 2. Orientation du choix thérapeutique, après échec de la metformine en monothérapie, en fonction de la présence ou non d'une comorbidité cardiovasculaire ou rénale [adapté du consensus ADA-EASD 2018 ; réf. 7 & 8].
 AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ; TZD : thiazolidinedione (glitazone).

Figure 15: (extraite de [29]) Orientation du choix thérapeutique pour le patient DT2 en fonction du risque cardio-vasculaire et rénal

Pour le moment, malgré son AMM obtenu en 2014 et sa commercialisation dans plus de 80 pays dont des pays francophones comme la Belgique, la Suisse et le Québec aucun n'est commercialisé en France : pas d'amélioration du service médical rendu et donc un prix proposé aux industriels trop bas par rapport à ceux pratiqué dans les autres pays[29] .

D) INSULINOTHERAPIE [31]

L'insulinothérapie ne sera envisagée chez le patient diabétique de type 2 qu'après un échec des antidiabétiques oraux : cet échec peut être relatif ou absolu. Pour une HbA1c comprise entre 7 et 8% on parle d'échec relatif et au-dessus de 8% on parle d'échec absolu. Le risque de complications cardiovasculaire est multiplié par 1,5 pour un sujet dont l'HbA1c est à 7% par rapport à un individu ayant une HbA1c à 5,5% et multiplié par 2 pour un sujet dont l'HbA1c est à 8%. On a donc deux situations, la première correspondant à un échec relatif pour lequel l'initiation de l'insulinothérapie serait souhaitable et la deuxième correspondant à un échec absolu pour lequel l'insulinothérapie devrait être obligatoire. Cependant, en pratique, une grande partie des patients se refusent à l'insulinothérapie jusqu'à l'apparition des premières complications du diabète.

Une technique pour les amener à prendre conscience de leur état de déséquilibre glycémique est de mesurer la glycémie en continu, ce qui est toujours plus parlant que l'HbA1c pour les patients non rompus à ce genre de pratique.

Ensuite vient le choix de l'insuline à administrer : il faut tenir compte de ce qu'on appelle le phénomène de l'aube : il s'agit de la glycémie de fin de nuit vers 5h du matin qui dépend essentiellement de la production hépatique du glucose. Cette production hépatique est régulée à la fois par l'insuline et par le glucagon : chez le patient diabétique la production d'insuline se détériore au fur et à mesure de l'avancé de sa maladie alors que la production de glucagon augmente. Le glucagon stimulant la production hépatique du glucose, la glycémie de fin de nuit sera de plus en plus élevée chez le patient diabétique.

Comme vu précédemment dans l'insulinothérapie du diabète de type 1, le choix du schéma d'insulinothérapie se portera chez le patient diabétique de type 2 en première intention au schéma « basal ».

Le choix de l'insuline basale sera donc porté sur une insuline ayant une action de longue durée d'action type Lantus® (glargine) avec un pic d'action au moment du phénomène de l'aube. L'injection de ce type d'insuline se fera le soir avant le repas ou plus rarement avant le coucher.

L'insuline detemir ne permettra pas dans un tiers des cas de recouvrir les 24h et on devra recourir à deux injections par jour, tout en sachant que son pic d'action est compris entre la 6ème et la 8ème heure et ne permettra pas de réguler le phénomène de l'aube prolongée (hyperglycémie après le petit déjeuner).

L'insuline degludec, bien qu'ayant une durée d'action prolongée par rapport à la glargine, devrait être utilisée une fois par jour chez le patient diabétique de type 2 de la même manière que cette dernière.

L'insuline degludec en association avec un analogue du GLP1 est disponible sur le marché : il s'agit de Xultophy®.

Un schéma basal avec une insuline lente type glargine ou degludec semble être le plus adapté au patient diabétique de type 2, entraînant moins de risque d'hypoglycémie et de prise de poids qu'un schéma avec trois injections par jour dit « prandial » ou deux injections d'insuline prémix dit « biphasique ».

IV/ AUTOMESURE DE LA GLYCEMIE

1) INDICATIONS

La glycémie peut se mesurer de deux manières : premièrement avec l'hémoglobine glyquée HbA1c permettant d'avoir la glycémie sur les 3 derniers mois et d'avoir une véritable estimation de l'équilibre glycémique, et deuxièmement avec la glycémie capillaire permettant de mesurer sa glycémie à un instant T.

La mesure de l'hémoglobine glyquée s'effectuant en laboratoire nous allons nous intéresser à la glycémie capillaire : elle est indispensable et pluriquotidienne chez le diabétique de type 1, et nécessaire chez le diabétique de type 2 déjà traité ou bientôt traité par insuline, traité par insulinosécreteurs ou pour ceux qui n'atteignent pas les objectifs glycémiques.

La sécurité sociale rembourse un lecteur de glycémie tous les 4 ans, et les bandelettes ne sont remboursées que pour les patients traités par insuline. Pour les autres, la sécurité sociale ne prend en charge que 200 bandelettes par an.

2) REALISATION

Une mesure de glycémie capillaire nécessite une lancette pour piquer l'extrémité des doigts sauf ceux permettant la pince, une bandelette et le lecteur de glycémie. Dans un premier temps il faut se laver les mains afin de ne pas fausser la valeur de la glycémie, ensuite le patient peut introduire la bandelette dans le lecteur allumé. Une fois cette étape effectuée, il peut se piquer un des doigts, en changeant régulièrement de site, et prélever la goutte de sang émergente avec la bandelette pour obtenir la glycémie. Si la goutte de sang a du mal à sortir, il est possible de régler la profondeur de la lancette avec l'autopiqueur et de masser le doigt pour stimuler la circulation sanguine.

V/ EXAMEN PERIODIQUE A REALISER

Le premier examen à réaliser le plus souvent possible est la mesure de la glycémie capillaire, et la mesure de l'hémoglobine glyquée au moins une fois tous les 3 mois permettant au médecin traitant d'avoir une vision juste de l'observance des règles hygiéno-diététiques et du traitement par le patient et de l'évolution du diabète.

Le second examen est tout aussi important car il permet d'éviter les complications et un bon nombre d'amputations ; il s'agit de l'examen des pieds du patient diabétique. Il faut le réaliser au moins une fois par an et le médecin vérifiera la sensibilité au niveau des pieds, la présence de lésion, de déformations ou d'artérite. Les conseils à donner au diabétique sont d'examiner régulièrement ses pieds, de les laver avec du savon et de bien les sécher même entre les orteils pour éviter les mycoses. S'il y a présence de cors, durillons ou de callosité il ne faut pas hésiter à consulter un podologue pour une prise en charge adaptée. Le pharmacien quant à lui peut conseiller des crèmes hydratantes et un port de chaussures adaptées mais jamais de produits kératolytiques qui pourraient être dangereux en cas de perte de sensibilité.

Troisièmement il faut avoir une hygiène bucco-dentaire irréprochable et surveiller l'état de ses gencives et l'absence de saignements afin d'éviter les complications que l'on peut observer chez le diabétique à savoir les caries, la parodontite et les infections. Un examen au moins une fois par an chez le dentiste est conseillée.

Les examens biologiques sont tout aussi important et sont au nombre de 3 : l'HbA1c dont nous avons parlé plus haut, le bilan rénal et le bilan lipidique. Le bilan rénal permet d'évaluer l'état de santé du rein et d'éviter des complications évoluant souvent de manières silencieuses que l'on verra plus loin : cet examen consiste en une prise de sang pour mesurer la créatinine et une analyse d'urine pour mesurer le taux d'albumine et doit être réalisé au moins une fois par an. Concernant le bilan lipidique, il est recommandé une fois par an et permet de mesurer la concentration en lipides et la présence d'anomalies pour éviter les complications cardiovasculaires.

Enfin, deux autres examens sont recommandés : l'examen du fond d'œil pour prévenir le risque de rétinopathies que l'on verra plus loin est recommandé une fois tous les deux ans, et l'électrocardiogramme pour vérifier le bon état de fonctionnement du cœur est recommandé une fois par an.

VI/ COMPLICATIONS DES ETATS DIABETIQUES

1) COMPLICATIONS AIGUES

A) HYPOGLYCEMIE

Il s'agit-là d'une complication fréquente de l'état diabétique, due à une mauvaise adaptation du traitement antidiabétique et non au diabète lui-même. L'hypoglycémie sera la plus souvent décrite comme une glycémie en dessous de 0,6g/L [1, p. 303] entraînant une souffrance pour le cerveau. Les signes de l'hypoglycémie seront des sueurs et tremblements, des vertiges, une fatigue soudaine, la vue qui s'obscurcit, de la nervosité : il est important pour un diabétique de connaître les signes indiquant une hypoglycémie afin de la traiter le plus tôt possible.

L'entourage proche du patient devra également être éduqué afin qu'ils puissent agir dès l'apparition des premiers symptômes en aidant le malade à se resucrer avec des boissons ou des aliments permettant d'augmenter rapidement la glycémie : 3 morceaux de sucres, 1 verre de soda non light, 1 verre de sirop ou 1 cuillère à soupe de confiture. Les aliments riches en matières grasses ou en protéines comme le chocolat sont trop longs à digérer et ne permettent pas une augmentation rapide de la glycémie. Dans tous les cas, la glycémie met environ 10 à 15 minutes à augmenter : si au bout de ce laps de temps la glycémie n'est pas remontée, il faudra reprendre 15g de sucre. Il est donc important pour une personne diabétique de toujours avoir sur soi de quoi se resucrer, et de ne pas être trop gourmand en cas d'hypoglycémie au risque de voir apparaître un effet rebond [15, p. 202].

Pour une hypoglycémie plus sévère, appelée « coma hypoglycémique », dans lequel le patient n'est plus conscient il faudra l'intervention d'une tierce personne d'où l'intérêt d'éduquer les proches du malade : dans ce cas-là l'injection de glucagon sera la meilleure solution : il s'agit d'une hormone qui agira à l'inverse de l'insuline et provoquera une augmentation de la glycémie, elle peut être injectée en sous cutanée ou en intramusculaire et ne provoquera pas d'effet indésirable grave si elle est injectée par erreur avec le stress en intraveineux. Tout comme pour les morceaux de sucre, le glucagon met 10 minutes à agir et une deuxième injection peut être réalisée après ce délai si la première n'a pas suffisamment augmenté la glycémie. Si cela ne suffit pas à faire sortir le patient de son état de coma il faudra passer à une perfusion de sérum glucosé à 30% suivi d'une perfusion de sérum glucosé à 5% mais cela nécessite l'intervention d'un médecin. Une fois que l'état du patient s'est amélioré, il faudra lui administrer des glucides par voie orale afin de reconstituer les réserves de glycogène hépatique et anticiper les récurrences d'hypoglycémies. Le glucagon est maintenant disponible en pharmacie dans une seringue à double compartiments sous le nom de « Glucagen » et doit être conservée de préférence au réfrigérateur.

Les hypoglycémies mineures ne nécessitant pas l'intervention d'une tierce personne sont réputées bénignes mais il est intéressant de noter qu'une hypoglycémie non détectée multiplie par 10 le risque de voir apparaître une hypoglycémie sévère [15, p. 210]. Pour les hypoglycémies plus sévères, le corps va mettre en place un phénomène de régulation avec la sécrétion d'hormones de contre-régulation qui permettront d'augmenter la glycémie comme le glucagon, l'adrénaline ou le cortisol. Cependant, dans certaines situations, les

conséquences peuvent être dramatiques notamment chez les personnes âgées et dénutris, ou chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale pour lesquelles l'élimination des sulfamides hypoglycémiantes sera plus lente et le catabolisme de l'insuline réduit [1, p. 304]

Il y a des classes de médicaments qui peuvent induire des hypoglycémies et pour lesquelles il est important de suivre régulièrement sa glycémie au bout de doigt : les insulines, les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides.

D'autres facteurs peuvent aussi jouer un rôle important comme l'exercice physique ou l'absorption d'alcool : il faut savoir que l'activité physique diminue la glycémie au moment de l'effort physique mais également pendant la nuit qui suit [15, p. 207].

B) ACIDO-CETOSE DIABETIQUE

Ces complications surviennent dans plus de 90% des cas chez les diabétiques de type 1 [1, p. 305]. Elles deviennent cependant de plus en plus rares grâce à l'éducation thérapeutique des patients mais sont encore présentes et parfois létales.

L'acido-cétose résulte d'une carence en insuline, qui peut être absolue ou relative. Lorsque la cellule est exposée à un stress (infection, sport intense), la cellule a besoin de plus d'énergie : Il en résulte la sécrétion des hormones de régulation activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse qui sont le glucagon, l'adrénaline et le cortisol ; et qui engendre donc une hyperglycémie puisque le glucose sanguin ne peut plus être assimilé par les cellules. On observe une augmentation de la lipolyse et de la bêta-oxydation des acides gras entraînant la production hépatique de corps cétoniques : acide acéto-acétique et acide bêta-hydroxybutyrique [1, p. 305]. On verra donc apparaître la cétose suivie dans le temps de l'acidification du sang : l'acidose.

L'hyperglycémie provoquée engendrera une polyurie accompagnée d'une soif intense, accompagnée d'une perte de poids importante (de 5 à 10 kg) qui s'accélèrera avec la mise en place de la néoglucogenèse. La déshydratation sera majoritairement extracellulaire avec comme signes cliniques un pli cutané et une hypotension artérielle mais qui sera aussi intracellulaire si l'hyperglycémie s'aggrave : c'est elle qui provoque la soif intense.

L'acido-cétose provoque un essoufflement très bruyant pris au départ pour de l'angoisse mais qui est caractéristique de l'acido-cétose et que l'on nomme la respiration de Kussmaul. L'haleine peut avoir à ce moment-là une odeur caractéristique de pomme reinette [1, p. 306]. L'accumulation de corps cétoniques provoque des douleurs à l'estomac ainsi que des nausées, et peut provoquer à un stade avancé un état d'apathie et de trouble de la conscience dû au mauvais fonctionnement de certains organes dont le cœur, les reins et le cerveau [15, p. 217].

Pour éviter l'acido-cétose, il est essentiel de surveiller sa glycémie et de pratiquer un test urinaire pour vérifier la présence de corps cétoniques dès que la glycémie dépasse la valeur seuil de 3g/L et qu'elle ne se normalise pas dans les 2 heures [14, p. 174]. Les bandelettes urinaires ne permettent pas de détecter l'acide bêta-

hydroxybutyrique qui est pourtant le plus abondant : on peut donc avoir une acido-cétose sévère avec une faible concentration de corps cétonique dans les urines [32].

Le traitement de l'acido-cétose est possible en ambulatoire si elle n'est pas encore installée, grâce à l'administration de suppléments d'insuline rapide et un apport suffisant en glucides ainsi qu'une hydratation correcte. Sinon une hospitalisation sera nécessaire avec trois grandes lignes de traitement :

- ✓ La réhydratation grâce à un soluté de NaCl isotonique : généralement en perfusion de 1L pendant la première heure suivi de 0,5L par heures pendant les 4 heures suivantes [1, p. 306]
- ✓ L'insulinothérapie intraveineuse avec un bolus initial de 0,1 U/Kg sans dépasser les 10U suivi d'un entretien de la perfusion continu à un débit de 0,1 U/Kg/h. une adaptation sera ensuite nécessaire en fonction de la glycémie.
- ✓ La correction de la kaliémie : une kaliémie inférieure à 3,3 mmol/l peut conduire à repousser l'insulinothérapie de 1 à 2h. Une fois la kaliémie supérieure à 5 mmol/l, une surveillance régulière sera nécessaire. [32]

C) SYNDROME HYPERGLYCEMIQUE HYPEROSMOLAIRE (SHH)

Le SHH est caractérisé par une hyperglycémie supérieure à 6 g/L, une hyperosmolarité supérieure à 350 mOsm/kg et une absence de cétose accompagné d'une déshydratation majeure (> 5L). Son incidence est assez faible mais son taux de mortalité est plus élevé dû à certains facteurs favorisants :

- ✓ Un âge supérieur à 70 ans
- ✓ Troubles cognitifs
- ✓ Vie en institution
- ✓ Corticothérapie/diurétiques [1, p. 307]

Dans le cas du SHH, le rein joue un rôle essentiel : en effet lorsque la clairance rénale est normale, le glucose est excrété par voie urinaire dès lors que la glycémie dépasse le seuil de réabsorption du glucose par le rein qui est de 1,8 g/L. Cependant en cas de déshydratation, une hyperosmolarité hyperglycémique va se mettre en place avec des mouvements d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extra-cellulaire. Au fur et à mesure de la progression de la déshydratation, une insuffisance rénale fonctionnelle se mettra en place et le rein ne sera plus capable d'assurer sa fonction d'élimination du glucose proportionnellement à sa baisse de clairance : le seuil de réabsorption du glucose à dépasser pour éliminer le glucose est plus élevé, entraînant une majoration de l'hyperglycémie déjà présente.

En comparaison à l'acido-cétose diabétique, ici la carence en insuline n'est pas absolue et l'activation des hormones de contre-régulation (glucagon, adrénaline, cortisol) participe à l'hyperglycémie mais avec une production de corps cétoniques plus modérée. La déshydratation s'installera lentement, avec une perte de poids et une fatigue progressive. Ici la déshydratation sera majoritairement intracellulaire mais aussi extracellulaire.

Les signes cliniques s'intensifieront dans le temps avec au départ des troubles de la conscience, une fatigue, une polyurie accompagnée d'une hypotension qui iront jusqu'au coma profond.

Comme pour l'acido-cétose, le traitement se décompose en 3 parties :

- ✓ Restaurer la volémie afin d'éviter l'insuffisance rénale et le collapsus : c'est le point le plus important, une correction de la volémie permettra d'améliorer la perfusion rénale et de relancer la glycosurie. L'utilisation de solutions trop hypotoniques après la correction de l'hypovolémie initiale doit être évitée afin de ne pas provoquer d'œdème cérébral [1, p. 308]
- ✓ Equilibrer les électrolytes : ici la perte en potassium sera moins importante que dans l'acido-cétose.
- ✓ Traiter l'hyperglycémie : l'insulinothérapie se fera de manière progressive sur 12 heures afin d'obtenir une glycémie proche de 3g/L.[32]

D) ACIDOSE LACTIQUE

L'acidose lactique n'est pas spécifique au sujet diabétique : elle peut être due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation. Elle reste cependant plus fréquente chez le sujet diabétique non insulino-dépendant sous biguanides [15, p. 221]. Sa mortalité reste élevée, avec un taux supérieur à 30% [1, p. 309].

La metformine peut provoquer une acidose lactique en passant par différents mécanismes :

- ✓ Diminution de la néoglucogénèse et diminution de l'utilisation du lactate
- ✓ Diminution de l'élimination rénale et hépatique du lactate
- ✓ En situation d'hypoxie tissulaire lors de la glycolyse, le pyruvate aura tendance à se transformer en lactate, et non en Acétyl-CoA comme il le ferait en situation aérobie [1, p. 309]

Cette complication survient le plus souvent chez un patient ayant une insuffisance rénale chronique avancée ou une insuffisance rénale aigue [15, p. 221]. Dans tous les cas, afin d'éviter au maximum cette complication, il convient de respecter les contre-indications de la metformine qui sont : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, les affections pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, alcoolisme), et la prise de produits iodés pouvant altérer la fonction rénale.

Les signes cliniques ne seront pas spécifiques ce qui rend sa détection difficile d'autant plus qu'elle est rare et on observera une dyspnée de Kussmaul comme dans l'acidocétose, des myalgies, des douleurs abdominales, une anorexie, une hypotension et une hypothermie [32].

Le traitement nécessitera une prise en charge médicale avec une restauration de l'état hémodynamique et ventilatoire. La dialyse peut être proposée en cas d'insuffisance rénale afin d'éliminer la metformine en excès ainsi que le lactate [32].

2) COMPLICATIONS VASCULAIRE CHRONIQUE

Parmi les complications vasculaires caractéristiques du diabète dû à l'hyperglycémie chronique, il faut distinguer l'atteinte des petits vaisseaux touchant principalement l'œil, le rein et les nerfs périphériques que l'on nomme micro angiopathie de l'atteinte des gros vaisseaux (>200 µm) que l'on nomme macro angiopathie et qui touche le cœur, les membres inférieurs et exposant au risque d'ischémie.

A) MICROANGIOPATHIE

Physiopathologie

La physiopathologie des complications micro vasculaires est complexe et ne se limite pas à la défaillance d'une voie biochimique, mais est aussi due à des altérations morphologiques et fonctionnelles, dont le dénominateur commun est l'hyperglycémie.

- Au niveau morphologique, les modifications les plus précoces observées chez le diabétique et les modèles animaux concernent les membranes basales vasculaires [33, p. 571]. L'épaississement de la membrane basale vasculaire est un phénomène physiologique normal progressant avec l'âge, mais il semble que l'hyperglycémie accélère ce processus.

Des études *in vitro* ont montré que les cellules endothéliales exposées à l'hyperglycémie adhèrent moins à la membrane basale et cela serait dû à une modification de l'expression (sur-exprimées ou sous-exprimées) des intégrines pas ces mêmes cellules endothéliales.

En situation d'hyperglycémie, la diminution de l'expression de certaines métalloprotéases de la matrice, l'augmentation de l'expression de l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéases ainsi que la glycation non enzymatique des protéines de la matrice extracellulaire participe à diminuer la dégradation de la membrane basale.

La synthèse de certains composant de la membrane basale gouvernée , au moins en partie, par le Transforming Growth Factor-β (TGF- β) les endothélines et le NF-KB est augmentée comme le collagène de type 1,3,4,5 et la fibronectine alors que d'autres sont diminués comme l'héparane sulfate protéoglycanes [33, p. 571]

- Au niveau fonctionnel, l'hyperglycémie entraîne une glycation non enzymatique des protéines de la membrane basale, entraînant une liaison des protéines entre elles et liant les protéines circulantes à

celle de la membrane basale. On arrive ainsi à une altération des propriétés élastiques, de la perméabilité et de la sélectivité du passage des molécules au travers des membranes basales.

L'endothélium participe à la régulation de diverses fonctions : régulation du tonus vasculaire, adhésion plaquettaire, coagulation, fibrinolyse, adhérence des leucocytes, fonction barrière au niveau de la rétine. L'hyperglycémie altère ces fonctions, on parle de dysfonction endothéliale, et des données convergentes suggèrent que l'hyperglycémie chronique est responsable in vivo d'un excès d'apoptose de cellules endothéliales, et d'un défaut de prolifération des cellules endothéliales in vivo et in vitro [33, p. 571] .

- Au niveau biochimique, deux voies généralement mineures semblent être responsables des effets néfastes de l'hyperglycémie : la voie des polyols et la glycation des protéines. L'hyperglycémie entraîne une agression, de par l'entrée massive de glucose dépendante du transporteur GLUT1 habituellement régulé par l'insuline, dans les cellules endothéliales mais aussi les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules apparentées [34, p. 359].

- ✓ La voie des polyols transforme le glucose en sorbitol grâce à l'aldose réductase. En situation d'hyperglycémie chronique, une partie du glucose sera transformée en sorbitol (molécule diffusant peu à travers les membranes cellulaires) avec des effets délétères au niveau de la cellule : augmentation de la pression osmotique intracellulaire, déséquilibre des potentiels d'oxydo-réduction. Le déséquilibre des potentiels d'oxydo-réduction est dû à la réduction du glucose en sorbitol couplé à l'oxydation du NADPH en NAD⁺ puis à l'oxydation du sorbitol en fructose couplé à la réduction du NAD⁺ en NADH. L'augmentation du rapport NADH/NAD⁺ est responsable des dysfonctions vasculaires, et amène à l'activation de la protéine kinase C en passant par l'augmentation de la synthèse de diacylglycérol (DAG) et l'inhibition de la β -oxydation des acides gras.

L'activation de la protéine kinase C conduit à la synthèse de protéines de la matrice extracellulaire, et à l'élévation de la synthèse de facteurs de croissance (VEGF, EGF, TGF- β) entraînant une prolifération cellulaire ; mais aussi à l'augmentation de la synthèse de prostaglandines, de radicaux libres (anions superoxydes O₂) et de monoxydes d'azotes (NO), et à l'inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase à l'origine des dysfonctions vasculaires constatées au cours du diabète.

- ✓ La glycation non enzymatique des protéines est une modification post-traductionnelle des protéines lorsqu'elles sont exposées à des sucres réducteurs : elle se réalise selon plusieurs étapes, dont les premières sont réversibles, pour finalement donner les « Advanced Glycosylation Endproducts » ou AGE. Ces AGE favorise les liaisons entre protéines de la matrice extracellulaire comme vues précédemment, mais sont aussi capable d'entraîner la synthèse de cytokine (IL-1 β et TNF- α) et de facteurs de croissance (PGDF et IGF-1) en se liant à des récepteurs cellulaires spécifiques (Receptor of Advanced Glycosylation

Endproduct) entraînant une prolifération de cellules musculaires lisses, mésangiales et de fibroblastes. Un effet chimiotactique a été observé car les AGE module les communications intercellulaires, entraînant une accumulation de monocytes et de macrophage dans la paroi vasculaire.

D'autres anomalies biologiques jouent leur rôle dans l'évolution du diabète, de manière isolées ou en association avec l'hyperglycémie, comme par exemple une dyslipidémie fréquemment observée chez les diabétique [34, p. 359].

1) Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une complication grave, coûteuse et lourde mais ne surviendra que chez 30 à 40% des patients diabétiques avec un faible pourcentage qui évoluera vers le stade terminal nécessitant une dialyse [1, p. 230]. Les diabétiques de type 2 semblent être plus touchés par la néphropathie que les diabétiques de type 1, et le fait que seulement 30% des patients diabétiques développent une insuffisance rénale laisse penser que d'autres facteurs collaborent à la dégradation de la fonction rénale : la prédisposition génétique avec des gènes de prédisposition ou de protection, des comorbidités ou des facteurs de l'environnement y jouent un rôle.

La partie du rein qui va se dégrader dans le temps s'appelle le glomérule, on parle de glomérulopathie diabétique. Tout le monde excrète de l'albumine dans les urines, environ 2 à 15 mg/24 heures, mais si cette valeur dépasse les 30 mg/ 24 heures on parlera de microalbuminurie anormale [15, p. 241]. On peut décomposer l'évolution de la néphropathie diabétique dite « pure » du diabétique de type 1 en 3 stades [35, p. 251]:

- 1^{er} stade : on observe une évolution des débits de perfusion et de filtration glomérulaire, et peut rapidement évoluer vers le stade suivant en cas de déséquilibre glycémique. La microalbuminurie est encore dans un intervalle physiologique, en dessous des 30mg/24H. A ce stade, il faut surveiller l'équilibre glycémique et toute élévation de la tension artérielle est à surveiller.
- 2^{eme} stade : c'est le stade de la micro-albuminurie permanente (>30mg/24H), qui évoluera rapidement vers le stade 3 de la protéinurie (>300mg/24h) si aucune mesure thérapeutique n'est appliquée. Même en l'absence d'hypertension artérielle, un traitement néphroprotecteur avec des sartans ou des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) doit être instauré.
- 3^{eme} stade : c'est le stade de la protéinurie : la néphropathie est avérée, la filtration glomérulaire va progressivement se dégrader. Sans traitement thérapeutique, la fonction rénale va se dégrader jusqu'à l'insuffisance rénale sévère qui nécessitera une dialyse ou une greffe de rein. Le traitement mis en place précédemment (sartans ou IEC/maintien de l'équilibre glycémique) doit être poursuivi et peut être complété par d'autres molécules hypotensives (diurétique ou Inhibiteurs calciques).

2) Rétinopathie diabétique

Il s'agit de la première cause de cécité avant 50 ans, les quatre autres étant la DMLA, le glaucome, la cataracte et la myopie dégénérative. La prévalence augmente avec la durée du diabète et le niveau d'hyperglycémie chronique [33, p. 586].

Contrairement à la néphropathie du diabétique de type 1 pour laquelle le pic d'incidence est compris entre 10 et 25 ans suivant le départ du diabète, la rétinopathie connaît une incidence annuelle quasi constante [33, p. 606].

Il s'agit d'une altération des capillaires de la rétine marquée par des phénomènes d'occlusion vasculaire : au départ la lésion originelle est un épaississement de la membrane basale, qui va suspendre le contact entre le péricyte (cellule contractile entourant les cellules endothéliales rétinienne) et la cellule endothéliale, diminuant leur nombre et entraînant des micro-anévrysmes et l'occlusion des capillaires rétinien[33, p. 589].

L'évolution de la rétinopathie se fait en différents stades [35, p. 248] :

- La rétinopathie non proliférante : présence de micro-anévrysmes isolés jusqu'à l'hémorragie intrarétinienne
- La rétinopathie proliférante : présence de néo vaisseaux au contact des zones d'ischémie rétinienne : ils sont fragiles et peuvent saigner facilement, pouvant donner suite à des hémorragies du vitré et décollements rétinien.
- L'œdème maculaire : la macula est la zone de la rétine où la vision est la plus précise, permettant la vision des reliefs et des couleurs. Ici c'est donc le phénomène œdémateux qui va prédominer, avec une augmentation de la pression dans les vaisseaux déjà fragilisés favorisant la diffusion à travers ces capillaires : la rétine n'est plus déshydratée [33, p. 590].

La prévention de la rétinopathie diabétique passe par un équilibre de la glycémie et de la tension artérielle, ainsi que par une normalisation des troubles lipidiques. Une surveillance annuelle est obligatoire pour tous les patients diabétiques avec l'examen du Fond d'œil (FO), qui peut maintenant être réalisée à distance à l'aide d'une photographie numérisée du FO interprétée à distance par un ophtalmologue spécialisé : cet examen permet d'examiner la rétine après dilatation de la pupille et vérifier la présence de micro-anévrysmes. Cet examen peut être complété par la suite par une angiographie à la fluorescéine permettant de détecter les fuites aux niveaux des vaisseaux sanguins. Cela n'exempte pas le patient de faire une visite chez l'ophtalmologue tous les 3 ans pour vérifier l'absence d'autres maladies oculaires [35, p. 248].

Le traitement de référence de la rétinopathie diabétique est la photo coagulation par laser permettant de prévenir la néo-vascularisation. Pour l'œdème maculaire, la photo coagulation est plus risquée, mais d'autres traitements sont maintenant disponibles comme la corticothérapie par injection intravitréenne, ou les anti-VEGF (Lucentis®).

3) Neuropathie diabétique

D'ici 2030 on peut estimer que 20 à 30 millions de diabétiques dans le monde connaîtront cette complication, le diabète étant la 1^{ère} cause de neuropathie dans le monde. Il s'agit d'une complication souvent asymptomatique découverte lors d'examen complémentaire, difficile à identifier et pour laquelle la fréquence est sous-évaluée, la morbidité étant surtout liée à la perte de sensibilité. Il s'agit d'une complication grave qui augmente le risque de mort prématurée, d'handicaps et d'amputations. On estime que la moitié des diabétiques types 1 et 2 en sont atteints [35, p. 253].

Les principaux facteurs qui influencent l'apparition de la neuropathie sont la durée et l'intensité du diabète, le contrôle de la glycémie et de la glycosurie [33, p. 643]. Il y a aussi d'autres facteurs qui augmentent la probabilité de développer la neuropathie : le tabagisme, la taille, être de sexe masculin, l'alcool, l'obésité, l'hypertension artérielle, un faible niveau socio-économique, une néphropathie et une dyslipidémie [1, p. 251]. C'est une atteinte du système nerveux périphérique et du système nerveux végétatif qui peut toucher à la fois les petites fibres amyéliniques et les fibres plus importantes myélinisées par des mécanismes qui peuvent être très différents (métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux, nutritionnels), ce qui se manifeste par différentes formes cliniques.

On peut cependant les classer en trois grandes familles :

1. La polyneuropathie sensitivo-motrice « longueur-dépendant » qui est la forme la plus fréquente représentant 80% des neuropathies diabétiques, avec un pronostic assez sombre. Les petites fibres amyéliniques sont les premières touchées entraînant une perte sensitive thermique et nociceptive, suivi d'une atteinte des fibres myélinisées de calibre plus important provoquant une anomalie de la perception du tact fin, de la proprioception et une perte des réflexes ostéo-tendineux [1, p. 254]. L'atteinte débute dans la partie distale des fibres nerveuses les plus longues avec une évolution ascendante, et prédomine donc au niveau des pieds pour se rapprocher ensuite de la base des membres inférieurs, puis touchera le bout des doigts jusqu'à la racine des bras, et pourra s'étendre au niveau de la face antérieure du tronc en tablier jusqu'au sommet du crâne pour les formes plus évoluées [33, p. 644].

Les signes cliniques peuvent donc être très polymorphes allant de simples anomalies électrophysiologiques, d'hypoesthésies, de fourmillements, à des douleurs plus ou moins importantes.

2. La neuropathie focale et multifocale avec un pronostic bien meilleur que le précédent : il s'agit d'une atteinte asymétrique d'un ou plusieurs troncs nerveux. Elle peut donc toucher les membres inférieurs, supérieurs, les nerfs crâniens ou même le nerf facial.
3. La neuropathie végétative ou « dysautonomie diabétique » : c'est une des particularités de la neuropathie diabétique, due à l'atteinte du système nerveux végétatif, et touche encore de nombreux diabétiques souffrants d'autres complications de la maladie. Elle peut toucher le

système cardiaque, digestif, génito-urinaire, sudoral et peut cacher les signes d'hypoglycémies chez un patient diabétique le plus souvent ancien de type 1 [1, p. 259], mettant en danger leur pronostic vital.

Au niveau physiopathologique, il y a principalement deux mécanismes qui sont évoqués :

1. Des anomalies métaboliques :

- ✓ En principe seules des traces de sorbitol sont retrouvées dans le nerf chez l'homme. Cependant chez le patient diabétique, l'hyperglycémie est responsable d'un taux de sorbitol endoneural anormalement élevé : le glucose est transformé en sorbitol par l'aldose réductase. L'élévation du taux de sorbitol provoque une déplétion en myo-inositol, molécule nécessaire au bon fonctionnement de la Na/K ATPase : il s'agit d'une enzyme membranaire assurant le transport de 3 ions Na⁺ hors de la cellule contre 2 ions K⁺. La pathogénie du déficit en myo-inositol réside en l'accumulation d'ions Na⁺ et donc au gonflement du nerf au niveau des nœuds de Ranvier, entraînant un ralentissement de la conduction nerveuse et une disjonction avec les cellules gliales. D'autre part, la captation en myo-inositol dépend du sodium, ce qui induit que le défaut d'activité de la pompe Na/K renforcera la déplétion en myo-inositol [1, p. 252].
- ✓ La production de produits réactifs à l'oxygène pourrait endommager l'ADN et la membrane des mitochondries au niveau des neurones sensitifs des ganglions rachidiens postérieurs et entraîner leur dégénérescence.
- ✓ Le stress oxydatif aurait un rôle important, notamment chez le patient diabétique de type 2, par l'augmentation de la production de cytokines et de molécules d'adhésion, dû à l'activation de récepteurs spécifiques sur les monocytes et les cellules endothéliales par des produits de glycation. L'utilisation de produit anti-oxydant lors d'essais chez les animaux, comme l'acide α -lipoïdique a permis d'améliorer la conduction nerveuse avec quelques améliorations sur les manifestations fonctionnelles.

2. L'ischémie du nerf : elle serait surtout responsable des formes focales et multi-focales, la relation avec les formes « longueur-dépendantes » restant un sujet à controverse. Plusieurs facteurs seraient responsables de ce défaut d'irrigation nerveux entraînant une démyélinisation segmentaire et axonale des nerfs périphériques : l'augmentation de la viscosité sanguine, la baisse de la déformabilité érythrocytaire, l'altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium, et l'altération de l'activité fibrinolytique. La combinaison de lésions endothéliales avec l'hypoxie tissulaire engendre la production d'un peptide vasoconstricteur appelé endothéline 1, qui serait augmenté en cas d'hyperglycémie et favorise la survenue d'ischémie.

Enfin la dysfonction endothéliale provoquée par le stress oxydatif augmente la perméabilité capillaire à l'albumine, qui favorise l'œdème endoneural et réduit l'irrigation de l'endonèvre [1, p. 252].

B) MACROANGIOPATHIE

A l'inverse de la micro angiopathie, la macro angiopathie constitue une atteinte vasculaire qui touche les artères de plus de 200 µm et associe deux pathologies distinctes : l'apparition d'une plaque d'athérome identique à celle du sujet non diabétique mais apparaissant de manière prématurée entraînant des complications plus sévères, et une athérosclérose qui accélère le vieillissement de la paroi artérielle accompagnée d'une calcification diffuse de la média et d'une dysfonction endothéliale importante et précoce.

La plaque d'athérome

Comment se forme la lésion primitive ?

Tout d'abord, il faut comprendre que la paroi artérielle n'est pas une structure stable car elle doit s'adapter en permanence aux changements de pression sanguine, aux différents facteurs hémodynamiques. Sa constitution est donc faite pour s'adapter de manière passive aux différentes pressions (fibres élastiques et fibres de collagènes) mais aussi de manière active grâce aux cellules musculaires lisses. La composition biochimique de cette paroi et ses propriétés élastiques vont se modifier avec la croissance, le temps.

L'endothélium est exposé en permanence à des agressions liées à l'hypertension artérielle, au tabagisme, au diabète et à un environnement inflammatoire responsable d'un état d'activation endothéliale, et l'exposition aux différents facteurs hémodynamiques et de façon plus localisée aux turbulences et forces de cisaillement, seront responsables de l'apoptose de ces cellules endothéliales avec un risque de rupture de la plaque d'athérome.

Où se forme-t-elle ?

La dysfonction endothéliale siègera préférentiellement aux bifurcations artérielles et à l'origine des branches collatérales, là où l'exposition de l'endothélium aux turbulences hémodynamiques et aux différentes agressions est la plus forte [33, p. 703]

Quelles sont les différentes étapes ?

Une fois la lésion endothéliale en place, le LDL cholestérol va s'accumuler dans le sous endothélium du fait d'un déséquilibre entre la pénétration physiologique et son élimination physiologique par les voies lymphatiques artérielles.

L'oxydation des LDL cholestérol constitue l'étape essentielle, car ils vont stimuler la sécrétion par les cellules endothéliales de molécules d'adhésion (VCAM1, ICAM, P selectine, E selectine) ayant pour ligands les intégrines des leucocytes (VLA4, LFA1) : c'est l'étape d'adhésion.

L'étape de migration fait donc intervenir les leucocytes qui passeront à travers l'endothélium : il s'agit de monocytes qui se différencieront en macrophages et de Lymphocytes T (LT).

L'étape de réaction immuno-inflammatoire fait intervenir les macrophages qui se chargeront en LDL cholestérol oxydé par l'intermédiaire des récepteurs « scavengers » qui ne sont sujet au feed-back négatif à l'inverse des récepteurs classiques des LDL-cholestérol ; entraînant donc la transformation de ces macrophages en cellules spumeuses. Les macrophages joueront leur rôle de cellules présentatrices d'antigène aux LT, qui stimuleront à leur tour l'activité protéasique des macrophages, participant à l'amplification du phénomène.

Les cellules spumeuses ainsi formées seront ensuite lysées avec formation de dépôts lipidiques extracellulaires : afin de délimiter ces dépôts, et apparaissant comme un phénomène cicatriciel, une chape fibrineuse va se former à partir de cellules musculaires lisses et de protéines qu'elles sécrètent (protéoglycanes, collagènes de type 1,3 ou 4, fibronectine et élastine) la rendant alors plus stable.

La plaque d'athérome évolue donc sur un mode chronique, en différentes étapes qui ont été parfaitement décrites [33, p. 703], et peut devenir instable lors de crises inflammatoires.

L'athérosclérose

Les lésions de type calcifications de la paroi artérielle et la réduction du calibre artériel ont été constatées à la fois chez le diabétique de type 1 mais aussi chez le diabétique de type 2, corrélées à la durée d'évolution du diabète, indépendamment des plaques d'athérome et des autres facteurs de risques cardiovasculaires.

Abstraction faite des facteurs de risques cardiovasculaires, cette sclérose calcifiante semble être un puissant marqueur d'événements cardiovasculaires dans le suivi de la population d'insuffisants rénaux chroniques et d'hypertendus.

Chez les patients diabétiques de type 2, ces lésions ont été retrouvées au niveau des parois artérielles coronaires et aortiques indépendamment des plaques d'athéromes mais avec une modification de leur composition : on retrouve une augmentation de la fibronectine, de la laminine, du collagène type 4 et une augmentation des glycoprotéines PAS positives [33, p. 707].

L'hyperglycémie chronique semble jouer un rôle autonome dans la genèse de la sclérose artérielle, car elle est corrélée avec la durée du diabète et non l'âge du patient, mais aussi corrélée avec la diminution de la tolérance au glucose chez les diabétiques de type 2.

Dans les constatations anatomo-pathologiques, la micro-angiopathie et la sclérose calcifiante sont assez proches : on observe une augmentation de la fibronectine, de la laminine et du collagène type 4 ainsi qu'une diminution des glycosaminolycanes dans le média des artères.

L'hyperglycémie

L'hyperglycémie du diabétique joue un rôle essentiel dans le développement de la macro angiopathie, en potentialisant les autres facteurs de risques d'athérosclérose ou en aggravant la plaque d'athérome déjà formée. Selon Monier, le diabète peut intervenir de 5 manières différentes :

- 20 à 50% des patients diabétiques de type 2 présentent une hypertriglycémie évoluant en parallèle de l'hyperglycémie et à la surcharge pondérale. On observe des anomalies qualitatives des lipoprotéines, dues à la fois à un hyperinsulisme qui stimule la synthèse hépatique des VLDL, mais aussi à une insulinoresistance qui altère le fonctionnement de la lipoprotéine lipase et donc la dégradation des VLDL. Cette augmentation du taux de VLDL mène à l'augmentation de la synthèse de LDL participant à la formation de la plaque d'athérome.
- L'hyperglycémie peut également mener aux complications thrombotiques, toutefois réversibles en cas de parfait équilibre glycémique.
- Elle augmente le stress oxydant, jouant un rôle important dans la dysfonction endothéliale.
- Elle pourrait accélérer le processus de l'artériosclérose, en passant par plusieurs phénomènes dont la glyco-oxydation des protéines de la MEC et notamment du collagène, un défaut de dégradation de la MEC par les métalloprotéinases lié au défaut de fibrinolyse, une dénervation sympathique des vaisseaux, et l'atteinte des vasa vasorum.
- Un rôle délétère responsable d'une nécrose tissulaire lors d'un accident ischémique aigu, dû à une viscosité sanguine augmentée et une activation plaquettaire thrombogène d'une part, et d'autre part une augmentation de la production de lactate aggravant l'acidose et l'hypoxie tissulaire.

Facteurs de risques et prise en charge thérapeutiques :

Ces facteurs de risques ont été déterminés par l'étude UKPDS, et classés selon Monier selon qu'ils soient modifiables ou non et spécifiques du diabète [36, p. 378] :

- ✓ On retrouve parmi les facteurs de risques modifiables :
 - Un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - Une Hypertension artérielle permanente traitée ou non
 - Un HDL cholestérol $< 0,4\text{g/L}$; il sera à l'inverse protecteur s'il est $\geq 0,6\text{ g/L}$
 - Une obésité abdominale (Tour de taille $> 102\text{ cm}$ chez l'homme et $>88\text{cm}$ chez la femme)
 - La sédentarité (Pas d'activité physique régulière, moins de 3 fois 30 minutes par semaine)
 - Une consommation excessive d'alcool (Plus de 3 verres de vin par jour)

- ✓ On retrouve ensuite les facteurs de risques non modifiables :
 - Les antécédents familiaux de maladies coronaires précoces jouent un rôle :
 - Infarctus du myocarde avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin / Infarctus du myocarde avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin.
 - Antécédents familiaux d'Accident Vasculaire Cérébral constitué avant 45 ans.
 - Être un homme de plus de 50 ans ou une femme de plus de 60 ans est aussi un facteur de risque

- ✓ Enfin nous retrouvons les facteurs de risques spécifiques au diabète :
 - Un mauvais équilibre glycémique (augmentation de l'incidence des Infarctus du myocarde de 15% pour chaque élévation de 1% d'HbA1C).
 - Un diabète de longue durée ($> 15\text{ ans}$)
 - Une atteinte rénale : microprotéinurie, macroprotéinurie ou Insuffisance rénale
 - Une rétinopathie pré et proliférative
 - Une neuropathie autonome cardiaque
 - Une ischémie myocardique chez un patient asymptomatique.

Les complications

Selon Monier, 75% des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose, avec comme cause principale l'ischémie myocardique [36].

1) Complications cardiovasculaire et insuffisance cardiaque chez le patient diabétique

L'athérosclérose des patients diabétiques est plus diffuse et plus sévère que les non diabétiques, ceci s'explique en partie par la composition des plaques : elles sont plus riches en lipides, en macrophages et en thrombi avec

par conséquent un risque de rupture plus élevé. L'évolution la plus redoutée chez ces patients est le Syndrome Coronarien Aigu (SCA) toujours associé à des événements thrombotiques [33, p. 723].

On estime en France que 20 à 30% des diabétiques de type 2 présentent une pathologie ischémique coronaire, voire 50% pour les patients présentant plus de deux facteurs de risque. Sachant qu'un patient ayant déjà subi un évènement coronaire possède une espérance de vie réduite (plus de 40% décèderont après 7 ans [33, p. 723]), il est primordial de dépister le plus de patients possibles, en priorité ceux présentant des facteurs de risques.

L'ischémie est la plus souvent silencieuse chez ces patients, et demande donc une vigilance accrue de la part du corps médical lors des entretiens. Il faut avant tout rechercher des symptômes évocateurs d'angor à types de dyspnée d'effort, de douleur au niveau du thorax ou dorsale, surtout chez les patients ayant un long passé de diabète de type 2, plus de 10 ans, associé à d'autres facteurs de risques. Le syndrome métabolique (adiposité abdominale, taux de triglycérides élevés, taux de HDL cholestérol bas, tension élevée) joue un rôle majeur associé aux facteurs de risque dans le développement des complications cardiaques chez le diabétique de type 2. La néphropathie joue un rôle important dans le risque coronaire, que ce soit pour le diabète de type 1 ou 2.

Pour ce qui est de l'insuffisance cardiaque du diabétique, elle peut être causée par plusieurs mécanismes, dont un vieillissement accéléré du myocarde, une cardiopathie ischémique avec de multiples infarctus rudimentaires passés inaperçus ou encore le plus fréquemment un infarctus antérieur étendu [37, p. 208]. On estime que 25% des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sont des diabétiques de type 2 [33, p. 744].

2) Artériopathie des membres inférieures

Il s'agit d'une complication fréquente, complexe et silencieuse ayant une évolution imprévisible avec trop souvent un retard de prise en charge. Une atteinte des membres inférieurs chez le diabétique est un marqueur d'une atteinte coronarienne, il existe une véritable corrélation entre ces deux complications [33, p. 772]. Deux mécanismes concourent à l'installation et à la complication de cette affection : l'installation d'une neuropathie et le risque de surinfection. Elle peut se révéler par une claudication intermittente avec une douleur de type constrictive en étai imposant un arrêt de la marche, contrairement à une douleur neuropathique à type de brûlure, de décharge électrique qui elle cède à la marche [37, p. 209].

Les patients diabétiques ont 4 à 6 fois plus souvent une artériopathie des membres inférieures (AMI) que les non diabétiques [33, p. 771]. La durée d'évolution du diabète, l'âge et la sévérité du diabète ont un impact important sur l'incidence et la gravité de l'AMI. Le fait d'être une femme est aussi un facteur de risque, car elle est plus touchée dans la population diabétique que dans la population non diabétique (2 hommes pour une femme chez les diabétiques contre 10 hommes pour une femme chez les non diabétiques).

Au niveau de la physiopathologie, on retrouve une atteinte microcirculatoire et une atteinte macro-circulatoire. La conséquence de l'atteinte microcirculatoire, principalement due à l'hyperglycémie, est une perturbation circulatoire avec un passage du sang des artères vers les veines, entraînant un pied chaud avec dilatation des veines et une diminution du flux capillaire vers le tissu interstitiel [33, p. 772].

L'atteinte macro-circulatoire, multi segmentaire pour les artères des membres inférieurs et entraînant des sténoses et des occlusions artérielles, n'est pas spécifique du diabète contrairement à l'atteinte microcirculatoire, mais elle est plus fréquente et précoce chez le diabétique, et souvent associée à la neuropathie.

3) Accident vasculaire cérébral

Un AVC est une perte de la fonction cérébrale ou oculaire d'installation brutale [33, p. 762]. Dans la population non diabétique, un AVC est le résultat d'une ischémie dans 80% des cas ou d'une hémorragie pour les 20% restant.

Pour un diabétique, c'est différent : les AVC sont moins souvent hémorragiques, le diabète étant un facteur bien connu de l'infarctus cérébral et peut augmenter le risque d'apparition d'un AVC de 2 à 5 fois. Ce risque peut varier selon les personnes concernées et dépend de variables tels que le sexe, l'âge ou l'ethnie.

CHAPITRE 2 : LE DIABETE ET LE SPORT

I/HISTOIRE DU DIABETE

Le diabète est une maladie connue depuis l’Egypte antique dont les premiers signes identifiés, décrit par un scribe sur un papyrus, furent des urines et une soif abondante. Le terme diabète vient du grec « diabetes » qui signifie « passer à travers » et qui permettait d’identifier des jeunes malades vouer à une mort rapide. Le principal responsable de cette maladie n’a été mis évidence qu’en 1500 après J.-C par un médecin européen du nom de Paracelsus, mais fut confondu avec du sel. Il faut attendre 200 ans avant que cette substance soit identifiée comme étant du sucre par Thomas Cawley, puis attendre 100 ans de plus pour que Langerhans

découvrir les îlots du pancréas qui porteront son nom mais dont il n'identifiera pas la fonction : c'est Von Mering et Minkowski qui démontrèrent que l'ablation du pancréas entraînait le diabète.

Les années 1900 sont riches en découverte avec notamment la découverte de l'insuline en 1921 par Banning et Best et la mise au point d'un procédé de fabrication de l'insuline retard en 1936 par le danois Hagedorn en ajoutant de la protamine et du zinc à l'insuline [38, p. 37].

L'association de l'activité physique avec le diabète est plus récente et ne date que de la seconde moitié du 20^{ème} siècle, avant d'être standardisée depuis environ 30 ans impliquant une responsabilisation du malade par rapport à sa maladie et incluant la prévention des complications par l'activité physique. A ce titre, l'évolution des modes de vie, des représentations de la santé et les progrès scientifiques ont été primordiaux pour que l'activité physique prenne sa place dans la prise en charge du diabète [39]:

- Dans l'antiquité l'homme est considéré comme étant un élément de l'univers, il n'est que le produit d'une combinaison d'éléments à savoir le feu, la terre, l'eau et l'air. C'est une conception dynamique de l'homme dans laquelle le diabétique subit une rupture de son équilibre interne. L'organisme est composé d'humeurs et peut subir des transformations en passant du liquide au solide et inversement : le diabète se traduit alors ici par une perte de substance interne qu'il faut remplacer. L'activité physique n'a donc à cette époque aucun intérêt, car il ne servirait qu'à fatiguer encore plus le malade et pourrait diminuer l'efficacité des traitements.
- Entre la fin du XVII^{ème} et la fin du XVIII^{ème} siècle, les observations du diabète donnent lieu à un clivage : premièrement on essaye d'identifier et caractériser plusieurs types de diabète, et deuxièmement en 1674 les intuitions de Thomas Willis sur la présence de sucre dans les urines permettent une approche plus chimique du diabète.
- Philippe Pinel, le célèbre aliéniste français à qui l'on doit une nouvelle classification des maladies mentales a émis l'hypothèse selon laquelle l'activité physique, de par son potentiel stimulant sur l'esprit peut libérer l'esprit des idées noires et ainsi améliorer l'état émotionnel du patient diabétique.
- Le siècle des lumières avec sa soif de connaissance permet une modification du statut de l'activité physique comme thérapie : il faut forcer le corps à bouger afin d'éveiller les mécanismes naturels de régulation par la stimulation. Le monde du sport profite de cette mise en lumière pour s'associer avec des spécialistes du corps médical engendrant des thérapies et des conseils préventifs : l'activité physique permet une amélioration de l'hygiène de vie.
- En 1921 est découverte l'insuline, suivie par une « époque nutritionniste » (1921-1955) avec des régimes fixes restrictifs en glucide et des doses d'insulines fixes. Cette découverte s'impose comme le traitement de référence du diabétique et permet enfin de rompre avec la fatalité de la maladie qu'est la mort.

- La découverte des sulfamides hypoglycémiantes durant la seconde guerre mondiale (fortuite car au départ, utilisés pour traiter la fièvre typhoïde), et celle des biguanides quelques années plus tard ont permis de traiter les patients diabétiques non insulino-dépendants. L'activité physique ne jouera aucun rôle à cette époque-là car elle est considérée comme mettant le patient en danger et échappe au contrôle strict du médecin, entraînant le déclin d'enthousiasme suscité en début de siècle.
- Des associations sont créées dans les années 1930 comme la British Diabetic Association en 1932, suivie de l'Association Française des Diabétiques en 1938 et enfin de la Fédération International du Diabète en 1950 ; mais sont toutes dirigées par des personnes du milieu médical ou scientifique laissant peu de place aux personnes vivant cette maladie, incluant le fait que le diabétique n'est ici considéré que comme un applicateur de principes dont le principe ne lui est pas nécessairement connu.
- L'évolution de la conception de la santé a lieu dans les années 60 : premièrement la santé n'est pas qu'un état biologique mais est constituée également d'un aspect psychologique ; et deuxièmement elle n'est plus un état que l'on traite ponctuellement mais un état en perpétuelle évolution et reconstruction, impliquant une gestion au quotidien.
- Des années 50 jusqu'en 1980, le sport est interdit aux diabétiques, notamment en haut niveau, par craintes des complications liées aux hypoglycémies et à l'environnement en cas de malaises. Le docteur Mondenard recommandera à la fin des années 70 une activité physique aux jeunes diabétiques équilibrés en s'appuyant sur une étude Norvégienne réalisée par l'Institut de Physiologie du Travail d'Oslo sur les réactions à l'effort de jeunes diabétiques en terme de modifications des substrats énergétiques pour noter ensuite qu'aucune différence n'apparaît avec les groupes de non diabétiques.
- Le VIH fut découvert quelques années plus tard, avec une prise de conscience du rôle de l'individu sur sa santé : il en est le garant, acteur responsable du traitement de sa maladie mais aussi dans la prévention de son apparition. Des groupes se sont formés, constitués en représentants de malades chroniques auprès d'autres instances, comme l'Etat ou médecins, pour affirmer leurs connaissances et leurs prises de position sur les conditions d'existence des malades, en particulier vis à vis des traitements. C'est ainsi que les réseaux ville-hôpital ont vu le jour en 1996 puis étendus.

Toutes ces avancées ont entraîné de nouvelles exigences pour les diabétiques : ils doivent pratiquer une activité physique et ils doivent en comprendre le sens pour s'imposer ce nouveau style de vie. Des structures sont ainsi mises en place afin d'aider le malade à adopter son nouveau mode de vie.

II/ RAPPEL HISTOLOGIQUE

Les muscles striés squelettiques chez l'homme, les seuls que nous pouvons contrôler consciemment, sont dénombrés au nombre d'environ 600 et représentent quasiment 40% de la masse corporelle totale.

Chaque muscle squelettique est composé d'un faisceau de longues fibres musculaires (certaines peuvent avoir plusieurs dizaines de centimètres) disposées dans le sens de la longueur.

Chaque fibre est une cellule unique dotée de nombreux noyaux ; résultant de la fusion d'un grand nombre de cellules embryonnaires.

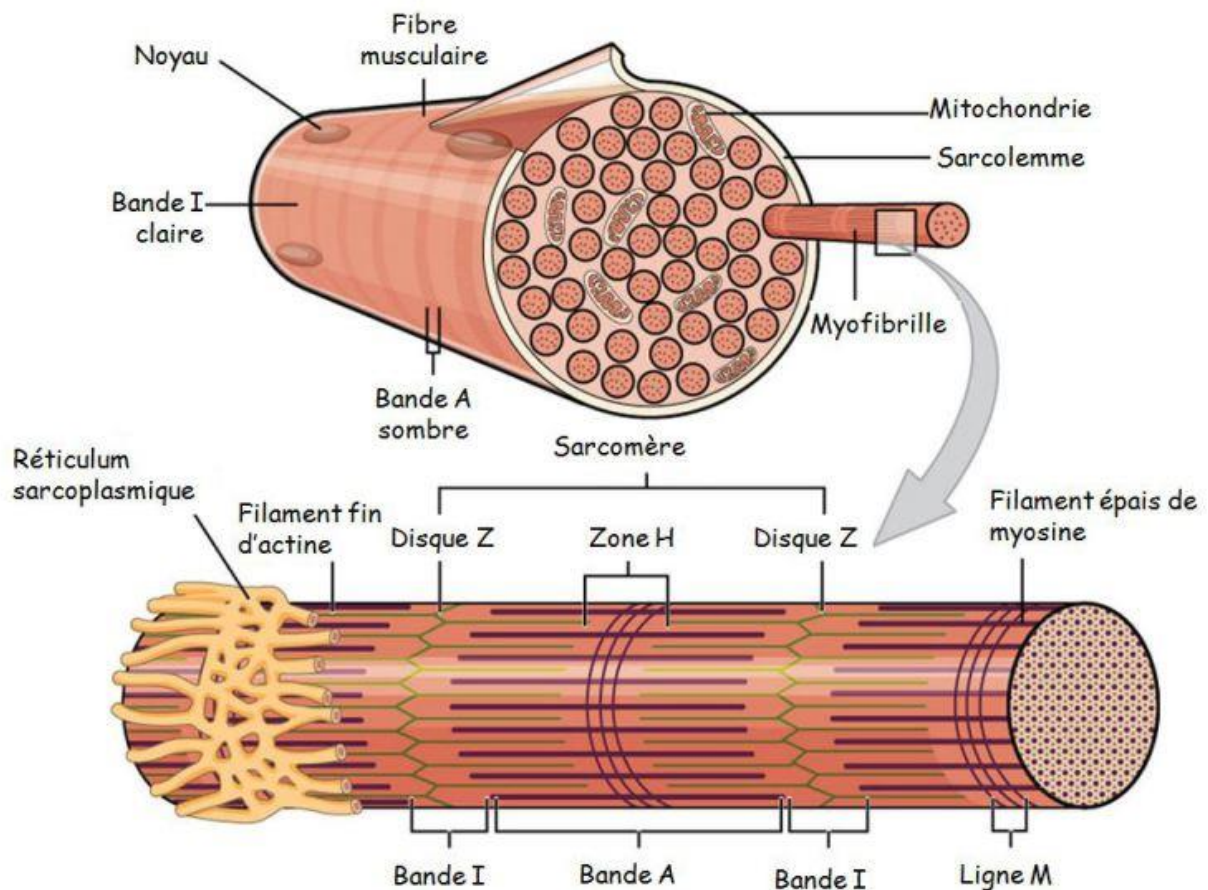


Figure 16: Structure d'une fibre musculaire strié (OpenStax Anatomy and physiology, 18 may 2016, non modifiée,CC BY 4.0)

Si l'on observe de plus près les fibres musculaires, nous observerons que les fibres ont un aspect striés avec des bandes sombres appelés bande A elles même traversé en leur centre par une bande plus claires : la bandes H. Chaque bande A est alternée avec une bande plus claire appelée bande I, et chaque bande I est interrompue par une strie noire appelée strie Z. Le sarcomère, unité fonctionnelle fondamentale de chaque myofibrille, est compris entre deux stries Z. Chaque fibre est un assemblage de myofibrilles placées dans le sens de la longueur. Les myofibrilles comprennent elles-mêmes des myofilaments minces et des myofilaments épais :

1. Un myofilament épais est composé de molécules de myosine et de 5 protéines auxiliaires qui lui sont associées. La myosine fait partie d'une superfamille phylogénétique constituée d'au moins vingt types de classes différentes capables de s'associer à l'actine afin de réaliser un moteur moléculaire. Les myofilaments épais sont reliés aux lignes M au centre du sarcomère. Selon une ancienne théorie structurale la titine permet de stabiliser la myosine de manière longitudinale, mais un nouveau concept de 3eme filament a émergé et est de plus en plus pris au sérieux : la titine aurait à ce moment-là un

rôle sur la force de contraction musculaire lorsque le muscle est préalablement étiré, mais aussi un rôle de prévention lors du sur-étirement musculaire. Une autre protéine, la nébuline est une protéine qui aurait un rôle de régulation entre l'actine et la myosine [40, p. 33].

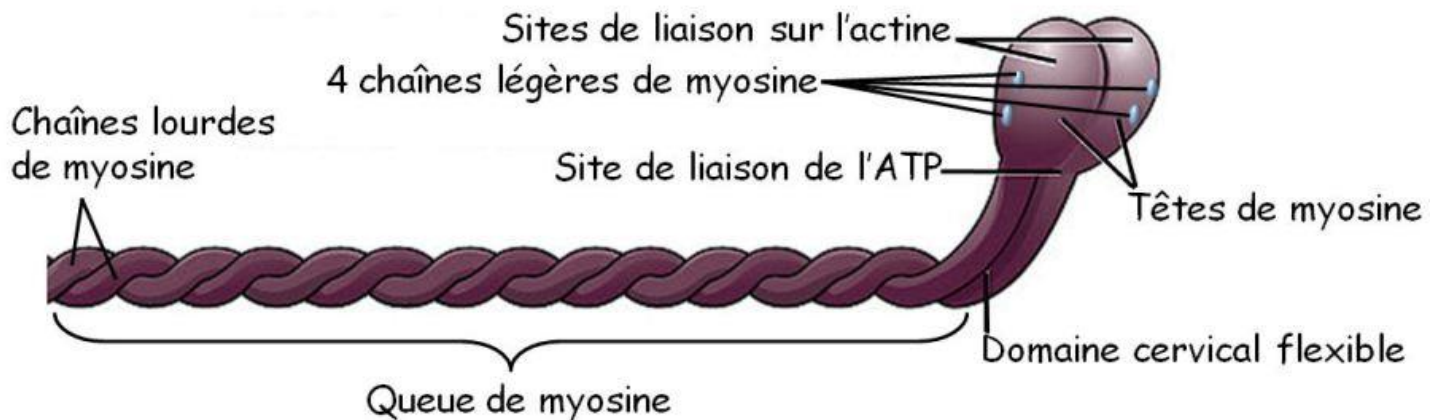


Figure 17: Schéma de structure de la myosine (Francis Canon, non modifiée, CC BY-NC-ND 3.0)

2. Les myofilaments minces se composent d'actine, de troponine et de tropomyosine. Deux chaînes d'actines permettent de formées l'armature du filament, alors que la tropomyosine entoure les chaînes d'actines et la troponine se retrouve à intervalle régulier à la fois sur l'actine et sur la tropomyosine. Une des extrémités du filament fin se fixe sur une strie Z et l'autre partie se répand entre les filaments épais de myosine.

III- LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Le message nerveux part de l'encéphale par des faisceaux de neurone pour atteindre la moelle épinière où siège le corps cellulaire des motoneurones. De ce motoneurone partent plusieurs innervations musculaires afin de former une unité motrice. Les muscles pouvant engendrer une grande force musculaire sont innervés par un motoneurone pouvant innerver un grand nombre de fibres, contrairement à ceux qui permettent d'effectuer des gestes plus précis. Lorsque le potentiel d'action partant de l'encéphale atteint les motoneurones pour être transmise au niveau des synapses, il y a sécrétion d'Acétylcholine (ACh) : lorsque la concentration est suffisante et que l'ACh a pu se lier au récepteur du sarcolemme, un potentiel d'action au

niveau de la fibre musculaire apparaît. Ce potentiel d'action se propage jusque dans les profondeurs de la fibre musculaire en suivant des replis de la membrane plasmique, les tubules transverses. Ces derniers entrent en contact avec le réticulum sarcoplasmique entraînant des changements qui provoquent l'ouverture des canaux ioniques à Ca^{2+} . Le réticulum sarcoplasmique libère alors du calcium Ca^{2+} qui pourra se fixer sur la troponine du filament mince, laissant les sites de liaison de la myosine sur l'actine libre. Les têtes de myosine peuvent se fixer sur l'actine de manière répétée pour réaliser cette contraction musculaire.

1) LE MODELE DE CONTRACTION MUSCULAIRE PAR GLISSEMENT DES MYOFILAMENTS

Selon la théorie de la contraction par glissement des myofilaments, formulée par H. E. Huxley, J. Hanson et A. F. Huxley en 1954, les filaments minces ainsi que les filaments épais glissent les uns sur les autres de manière longitudinale et se chevauchent de plus en plus.

Comme le montrent la figure 18, la longueur des myofilaments épais (en violet) et des myofilaments minces (en orange) reste la même pendant la contraction.

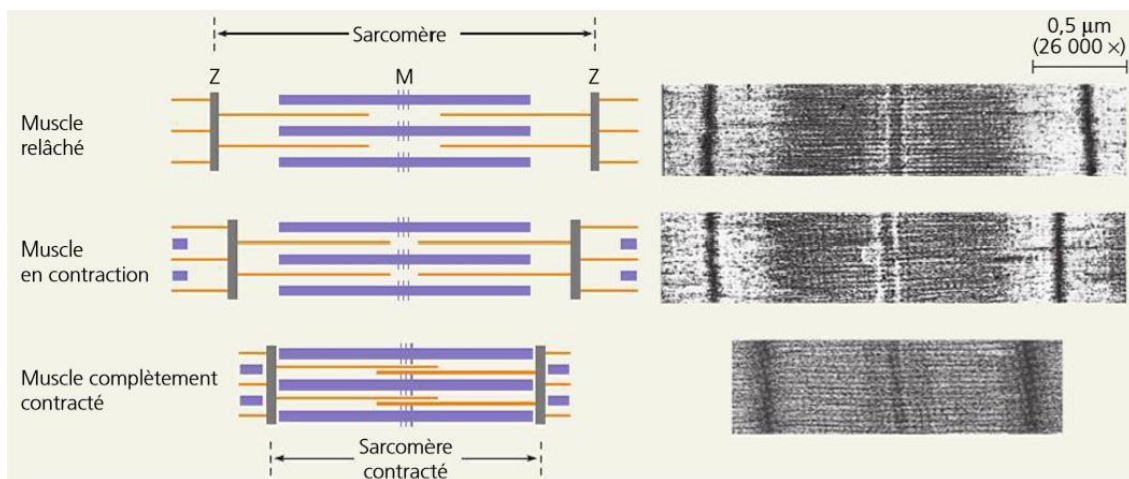


Figure 18: Schéma du modèle de contraction musculaire par glissement des myofilaments (Biologie Campbell 4eme édition, 2012, p.1278).

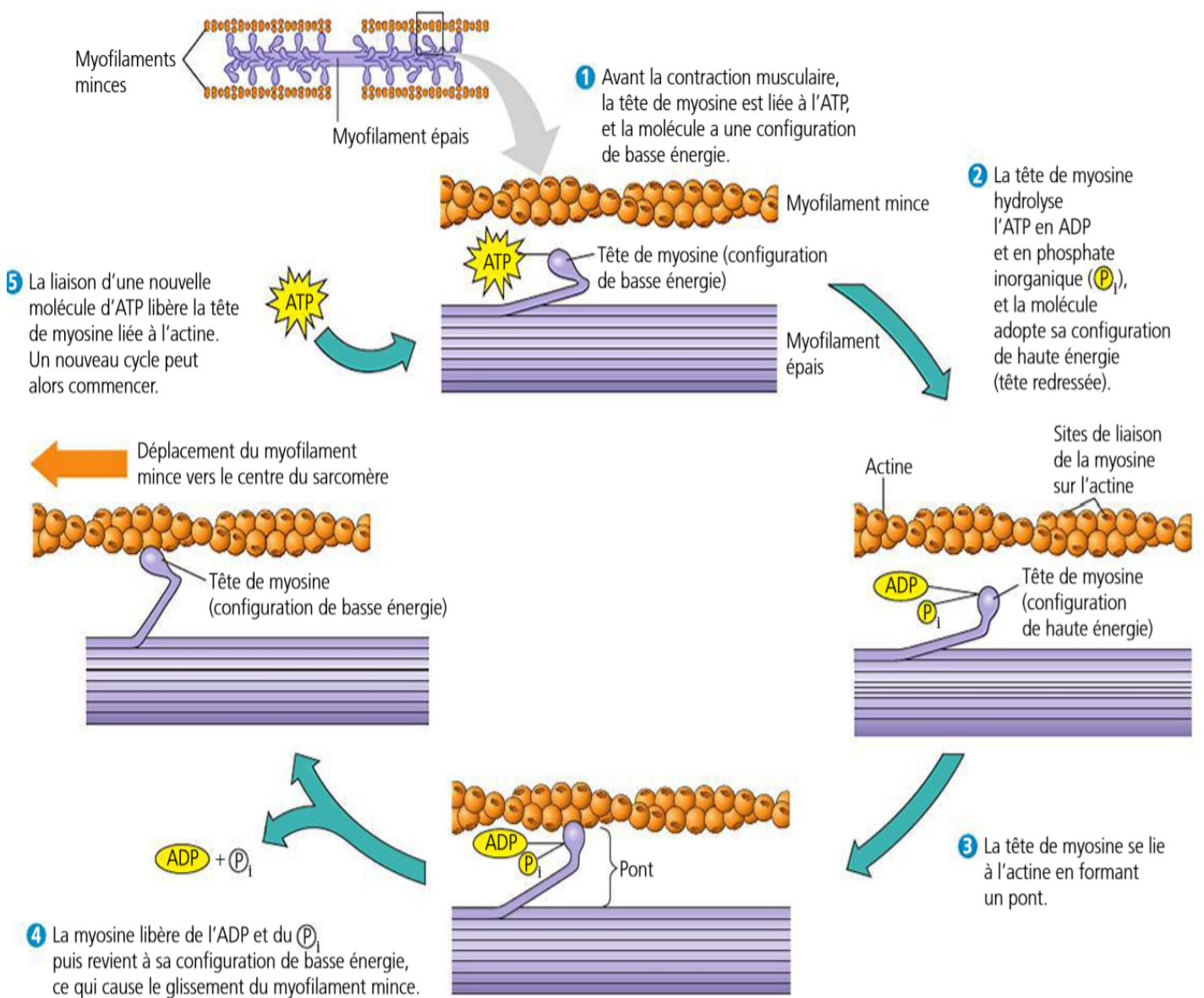


Figure 19: Interactions entre la myosine et l'actine à l'origine des contractions des fibres musculaires (Biologie Campbell 4eme édition, 2012, p.1278)

La contraction musculaire repose sur une interaction entre les molécules d'actine et de myosine en présence d'Adénosine Triphosphate (ATP), dans laquelle la myosine joue un rôle d'enzyme catalysant l'hydrolyse et l'actine celui d'activateur, permettant une libération d'énergie qui sera convertie en énergie mécanique.

Durant la contraction musculaire, le cycle se répète à de nombreuses reprises. Chacune des quelques 350 têtes présentes sur un myofilament épais forme et reforme environ 5 ponts par seconde, ce qui provoque le glissement des myofilaments les uns sur les autres [41, p. 1278].

La contraction musculaire finit lorsque l'activité nerveuse au niveau de la jonction neuromusculaire est terminée : à ce moment-là le calcium est repompé par le réticulum sarcoplasmique grâce à des pompes ATP-dépendantes, se dissocie de la troponine et la tropomyosine reprend sa place initiale interrompant la liaison actine-myosine.

A) LES TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES SQUELETTIQUES

Il existe plusieurs types de fibres musculaires squelettiques, principalement les lentes (type 1) et les rapides (type 2) : c'est à dire que les fibres de type I possèdent une myosine ATPase qui catalyse l'hydrolyse de l'ATP plus lentement que celle de type II. En moyenne, un muscle est composé à 50% de fibres de types 1, 25% de fibres de types IIa et le reste est constitué pour l'essentiel des fibres de types IIb ; les fibres de types IIc n'étant présent qu'en minorité. Les fibres recrutées le plus souvent sont celles de type I, suivi des types IIa [40, p. 39].

Les fibres oxydatives et les fibres glycolytiques

Les fibres qui utilisent surtout la respiration aérobie sont appelées fibres oxydatives et sont en général de type 1. Ces fibres sont spécialisées dans la mise à profit d'un apport énergétique constant : bien irriguées, elles possèdent de nombreuses mitochondries et une grande quantité d'une protéine d'entreposage de l'oxygène, nommée myoglobine. La myoglobine, un pigment rouge-brun, a plus d'affinité pour le dioxygène que pour l'hémoglobine, de sorte qu'elle peut retirer efficacement l'oxygène du sang. Contrairement aux fibres oxydatives, les fibres glycolytiques utilisent surtout la glycolyse comme source d'ATP. Plus grosses que les fibres oxydatives, les fibres glycolytiques contiennent moins de myoglobine et se fatiguent donc beaucoup plus rapidement.

Les fibres à contraction rapide et à contraction lente

Les fibres musculaires squelettiques ne se contractent pas toutes à la même vitesse. Les fibres à contraction rapide se contractent deux ou trois fois plus vite que les fibres à contraction lente. Les fibres musculaires à contraction rapide servent aux contractions soudaines et puissantes. Les fibres musculaires à contraction lente, quant à elles, peuvent soutenir des contractions prolongées. Elles se trouvent souvent dans les muscles du maintien de la posture. Ces fibres possèdent moins de réticulum sarcoplasmique que les fibres musculaires à contraction rapide. Le Ca^{2+} reste donc plus longtemps dans le cytosol. C'est pourquoi la secousse de ces fibres musculaires dure environ cinq fois plus longtemps que celle des fibres musculaires à contraction rapide. Cette différence entre la vitesse de contraction des fibres à contraction lente et celle des fibres à contraction rapide est principalement attribuable à la vitesse à laquelle les têtes de myosine hydrolysent l'ATP, vitesse qui elle-même dépend du type d'enzyme présent dans la fibre. Il n'existe toutefois pas de relation biunivoque entre la

vitesse de contraction et la source d'ATP. Alors que toutes les fibres à contraction lente sont oxydatives, les fibres à contraction rapide peuvent être soit glycolytiques, soit oxydatives. La plupart des muscles squelettiques humains contiennent à la fois des fibres à contraction lente et des fibres à contraction rapide. Cependant, les muscles des yeux et de la main ne contiennent que des fibres à contraction rapide. Dans les muscles qui contiennent les deux types de fibres, la proportion de chacun des types est déterminée par les gènes. Toutefois, si de tels muscles sont sollicités à maintes reprises pour des activités qui demandent une grande endurance, certaines fibres glycolytiques à contraction rapide peuvent se transformer en fibres oxydatives à contraction rapide. Comme les fibres oxydatives à contraction rapide résistent plus longtemps à la fatigue que les fibres glycolytiques à contraction rapide, tout le muscle acquerra une plus grande endurance.

✓ Comment se passe le recrutement des fibres musculaires lors d'un exercice ?

Le recrutement des fibres musculaires dépend de l'intensité de l'exercice à réaliser : l'ordre de recrutement des fibres augmente avec l'intensité de l'exercice avec en premier la contraction des fibres de type 1 suivie du type 2a puis 2b [40, p. 43].

B) METABOLISME MUSCULAIRE ET SUCRES

L'énergie chez l'Homme provient d'une molécule que l'on nomme ATP pour Adénosine Triphosphate. Il existe trois sources d'énergie pour le muscle : les glucides, les lipides et plus rarement les protéines. Les glucides sont la source d'énergie la plus facile d'utilisation et donc mobilisée rapidement lors d'efforts intenses et de courtes durées, alors que les lipides seront utilisés lors d'efforts plus prolongés avec une difficulté de mobilisation qui dépend de sa localisation dans l'organisme.

ATP et libération d'énergie

Une molécule d'ATP est formée d'une molécule adénine couplée avec à une molécule de ribose que l'on nomme adénosine assemblée avec trois phosphates inorganiques (Pi). C'est la rupture de la dernière liaison phosphate par une ATPase qui libère de l'énergie : 7,3 kcal/mol en condition standard.

Période prandiale et post-prandiale [42]

Les différents nutriments à savoir glucides, lipides et protéines n'ont pas la même destinée si on est en période prandiale ou post-prandiale (2 à 6h après le repas).

✚ En période prandiale :

- Les glucides sont hydrolysés puis sécrétés dans la veine porte : Ils sont d'abord utilisés comme substrat énergétique avant d'être stockés sous forme de glycogène (environ 30%) dans le foie (70-120g) et les muscles (300-400g), puis transformés en acides gras grâce à la lipogenèse hépatique puis en triglycérides afin de rejoindre le tissu adipeux sous formes de lipoprotéines (ici Very Low Density Lipoproteins (VLDL)).
- Les lipides sont absorbés par les cellules de l'intestin appelées entérocytes pour ensuite former des particules permettant le transport des lipides dans le sang (famille des lipoprotéines) que l'on nomme ici chylomicrons (la plus grosse des lipoprotéines). Les triglycérides contenus dans les lipoprotéines (VLDL ou chylomicrons) sont hydrolysés grâce à la lipoprotéine lipase en acides gras et glycérol. Cette enzyme est produite par les adipocytes et rejoint ensuite la face interne de l'endothélium vasculaire. Les acides gras rejoindront les adipocytes tandis que le glycérol restera dans la circulation et pourra rejoindre le foie.
- Une partie des acides aminés provenant des protéines catabolisées vont également rejoindre le foie après absorption par les entérocytes où ils seront utilisés pour la synthèse protéique, tandis que le reste des acides aminés non utilisés quittant le foie seront enrichis en acides aminés branchés qui seront utilisés de préférence par les muscles. L'excès sera ensuite transformé en glucides et lipides.

✚ En période post-prandiale :

Lorsque la glycémie baisse et franchit la barre des 1g/L il faut que l'organisme produise de lui-même du glucose, en particulier pour le cerveau : le foie est alors le principal acteur de cette production. Notre mode de vie nous permet de manger de manière assez régulière, toutes les 5-6h, ce qui induit que cette période post-prandiale ne se révélera principalement qu'au petit matin.

- Le glycogène précédemment stocké dans le foie est transformé en glucose par la voie de la glycogénolyse afin d'alimenter le cerveau et dans un second temps les muscles lorsque leurs réserves seront épuisées. Les réserves du foie permettent de tenir environ une demi-journée, ce qui implique la mise en route d'autres voies de synthèse du glucose : ici la gluconéogenèse (principalement hépatique et rénal en cas de jeûne prolongée). La gluconéogenèse utilise 3 substrats : le glycérol de la lipolyse, le lactate de la glycolyse et les acides aminés glucoformateurs (alanine et glutamine) résultant de la protéolyse musculaire.

- La concentration en acides gras provenant des triglycérides du tissu adipeux augmente en période post-absorptive, passant de 0,2mmol/L à 0,6mmol/L, entraînant une augmentation de leur utilisation par les organes oxydatifs et en particulier les fibres musculaires oxydatives. Le foie utilisera les acides gras comme générateur d'énergie pour la néoglucogénèse grâce à la beta oxydation.

La bioénergétique musculaire : dégradation des substrats et formation d'ATP [40]

Chez l'Homme, il existe plusieurs voies métaboliques permettant la synthèse d'ATP : celles qui nécessitent de l'oxygène et celles qui n'en ont pas besoin. La première est dite aérobie alors que les autres seront dites anaérobies. Il existe donc trois voies métaboliques qui seront utilisées différemment selon l'intensité de l'exercice réalisé :

- La voie des phosphatogènes ou système ATP-PCr (anaérobie alactique)
- La voie anaérobie lactique ou glycolyse
- La voie aérobie ou système oxydatif

La filière anaérobie alactique

Il s'agit du système le plus simple, mais il ne dure que quelques secondes (3 à 15 secondes). Le principe est très simple mais nécessite une molécule appelée phosphocréatine : elle contient également une liaison phosphate à haute énergie.

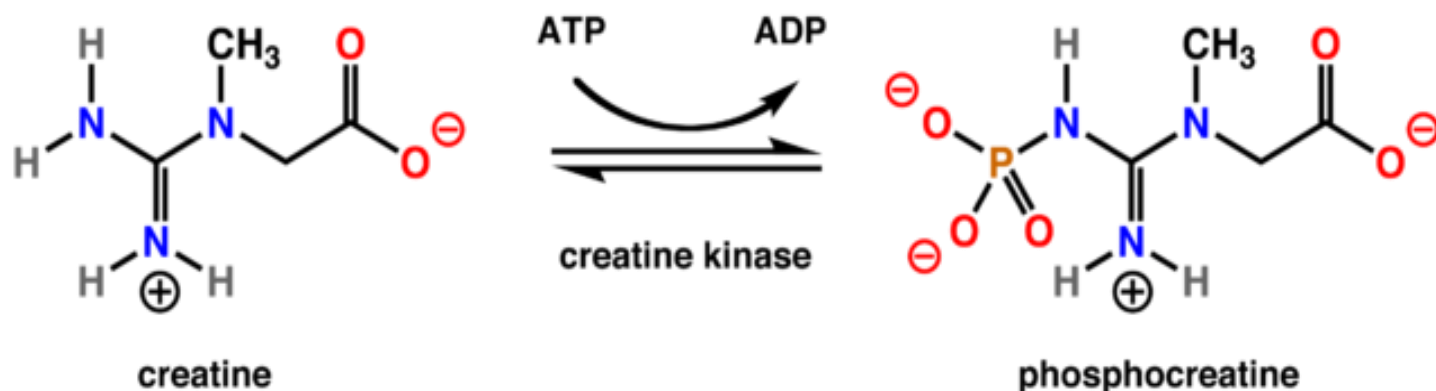


Figure 20: Formation d'ATP à partir de phosphocréatine

L'enzyme clé de la réaction est la créatine phosphokinase, permettant la scission du phosphate inorganique (Pi) et la libération d'énergie qui servira à relier le Pi à la molécule d'ADP. L'activité de cette enzyme est limitée par la concentration en ADP et ATP : quand la concentration en ADP augmente son activité augmente, et inversement quand les réserves en ATP se remplissent son activité diminue (rétrocontrôle négatif).

La filière glycolytique

C'est une filière plus complexe que la précédente et qui dure un peu plus longtemps mais ne permet pas de dépasser 2 minutes d'exercice intense. Comme son nom le laisse deviner, le substrat de cette filière est le glucose provenant soit de la digestion soit des stocks de glycogène musculaire et hépatique. C'est une filière qui nécessite une dizaine d'étapes, et qui se déroule dans le cytoplasme des cellules.

Pour entrer dans la glycolyse, le glucose doit en premier lieu être transformé en Glucose-6-phosphate (G6P) :

- Soit le G6P provient du glycogène en passant par le glucose-1-phosphate et ne nécessite pas d'ATP
- Soit il provient du glucose et nécessite à ce moment-là une molécule d'ATP

La différence d'origine permet de faire la différence en terme de gain d'ATP à la fin de la chaîne : 2 ATP pour le glucose contre 3 pour le glycogène.

Que deviennent les 2 acides pyruviques en fin de chaînes ?

- En anaérobie : ils se transforment en acide lactique grâce à la lactate déshydrogénase. Le lactate pourra ensuite rejoindre d'autres organes via la circulation sanguine. Ces organes sont le foie où il sera utilisé pour synthétiser du glucose (néoglucogénèse), le cœur pour former de l'acide pyruvique, les reins où il peut être utilisé comme substrat ou participer à la néoglucogénèse (moins qu'au niveau du foie), ou même être utilisé comme substrat par les fibres musculaire oxydative.
- En aérobie : ils participeront aux cycles de Krebs dans la mitochondrie.

L'acide lactique a une action limitante car l'acidité des muscles altère le bon fonctionnement des enzymes : à la fois sur la dégradation du glycogène mais également sur la libération du calcium par les fibres musculaires. Ici l'enzyme clé est la Phosphofructokinase (PFK) dont l'activité dépend également de la concentration en ADP et ATP, mais peut également subir un rétrocontrôle négatif par la suite grâce aux sous-produits du cycle de Krebs (ions H⁺ ou citrate) en mode aérobie.

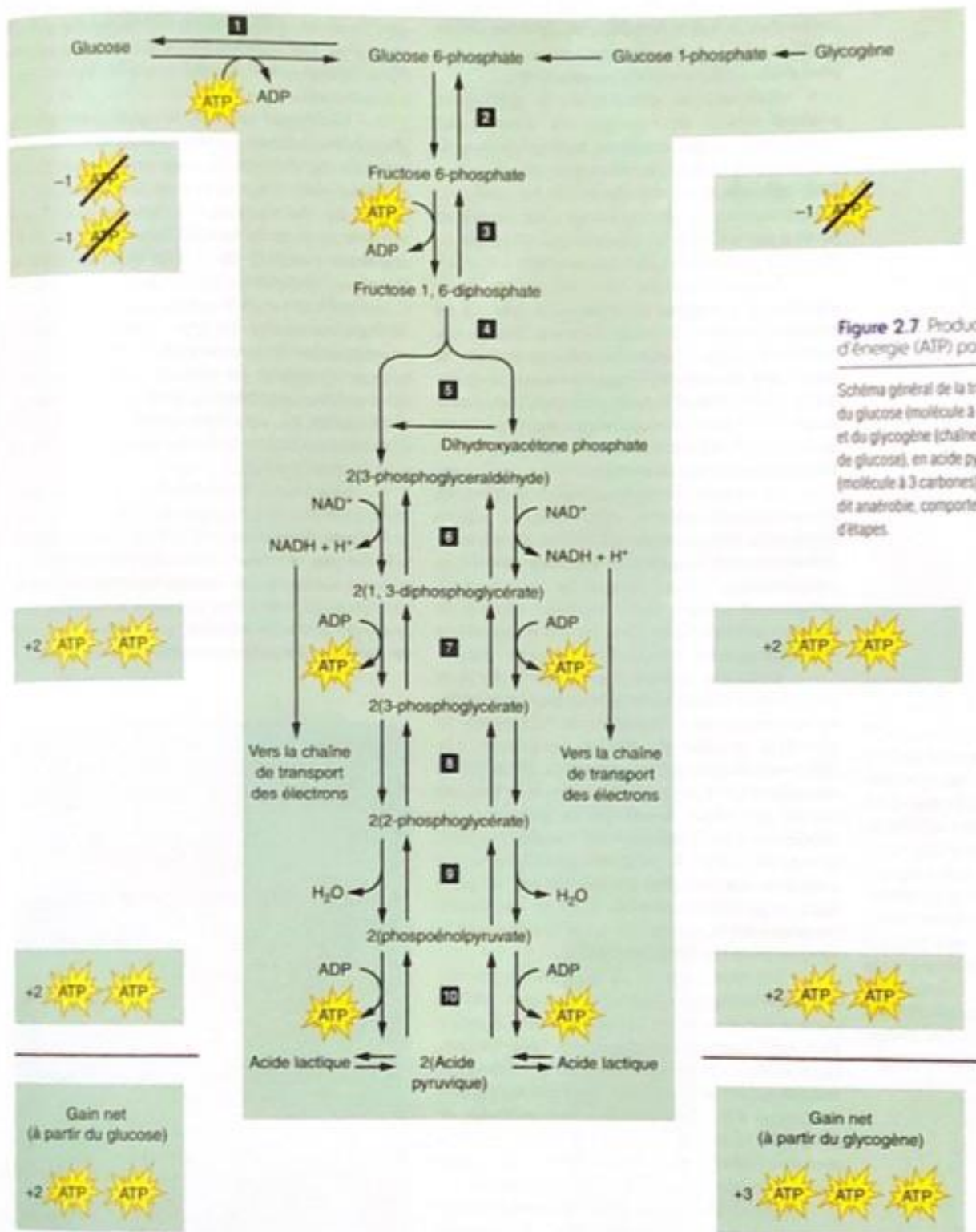


Figure 21: Schéma de la glycolyse et de son bilan énergétique [40, p. 59]

La filière oxydative

C'est la filière qui permet le meilleur rendement énergétique, mais qui est aussi la plus complexe. Elle se déroule dans les mitochondries réparties dans les myofibrilles, en présence d'oxygène essentiellement dans les exercices d'endurance. C'est une filière qui n'utilise pas seulement les glucides, faisant suite à la glycolyse, mais aussi les lipides par la bêta-oxydation.

A partir des glucides :

Suite à la glycolyse vue précédemment, les 2 molécules d'acide pyruvique se transforment ici en Acétyl coenzyme A (Acétyl CoA) et entrent dans le cycle de Krebs. Comme dans les autres voies métaboliques, cette chaîne a une enzyme clé pouvant être régulée par la concentration en ADP et ATP : ici il s'agit de l'isocitrate déshydrogénase que l'on peut voir à la 3ème étape du cycle.

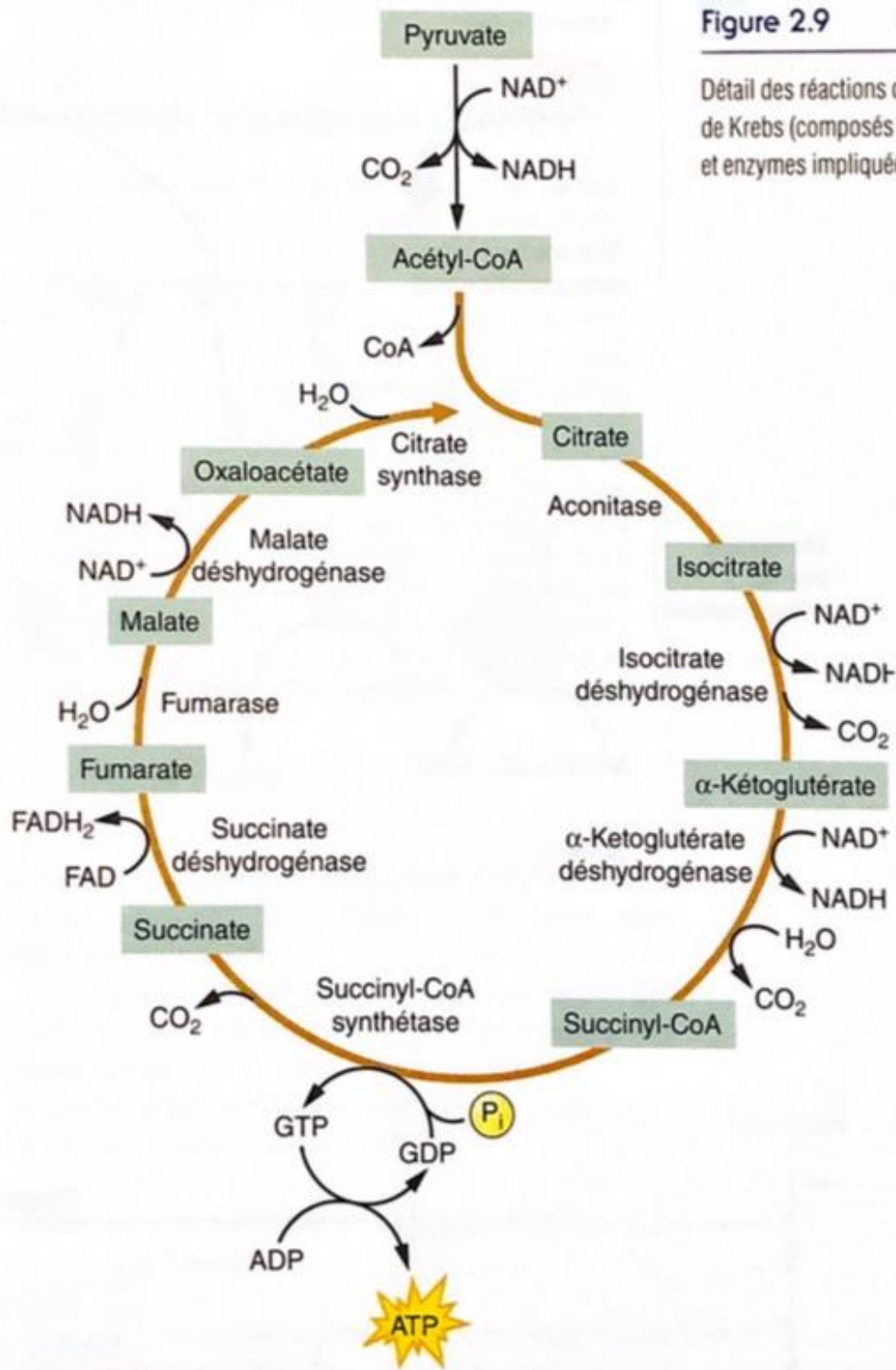
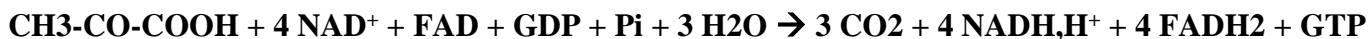


Figure 2.9

Détail des réactions du cycle de Krebs (composés formés et enzymes impliquées).

Figure 22: Schéma du cycle de Krebs [40, p. 63]

Ainsi l'équation bilan du cycle de Krebs peut se résumer par :



La 5ème étape du cycle de Krebs qui permet de passer du Succinyl-CoA au Succinate, génère du GTP à partir de GDP, et ce phosphate sera transféré à de l'ADP pour former 1 ATP : ainsi on obtiendra 1 ATP pour chaque molécule de pyruvate et donc 2 ATP par molécule de glucose.

La glycolyse suivie par le cycle de Krebs génère un bon nombre d'ion H^+ qui sont récupérés par le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et le flavine adénine dinucléotide (FAD), les convertissant en leur forme réduite NADH et FADH₂ et permettant leur transport jusqu'à la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie.

La chaîne de transport des électrons est un ensemble de complexes protéiques situés sur la membrane interne de la mitochondrie. Le fonctionnement de cette chaîne nécessite de l'oxygène pour que les ions H^+ en fin de chaîne puissent former de l'eau. Le principe de cette chaîne est de créer de l'énergie grâce aux transferts d'électrons des complexes de haute énergie vers ceux de basse énergie, permettant le passage des ions H^+ de la matrice vers l'espace intermembranaire. Le gradient électrochimique ainsi créé permet de former de l'ATP grâce à l'ATP synthase. Le fonctionnement de cette chaîne nécessite cependant de l'énergie pour le transfert intermembranaire mitochondrial des ions H^+ ce qui diminue la rentabilité en ATP : on obtient ainsi 2,5 ATP par molécule de NADH contre 1,5 pour chaque molécule de FADH₂.

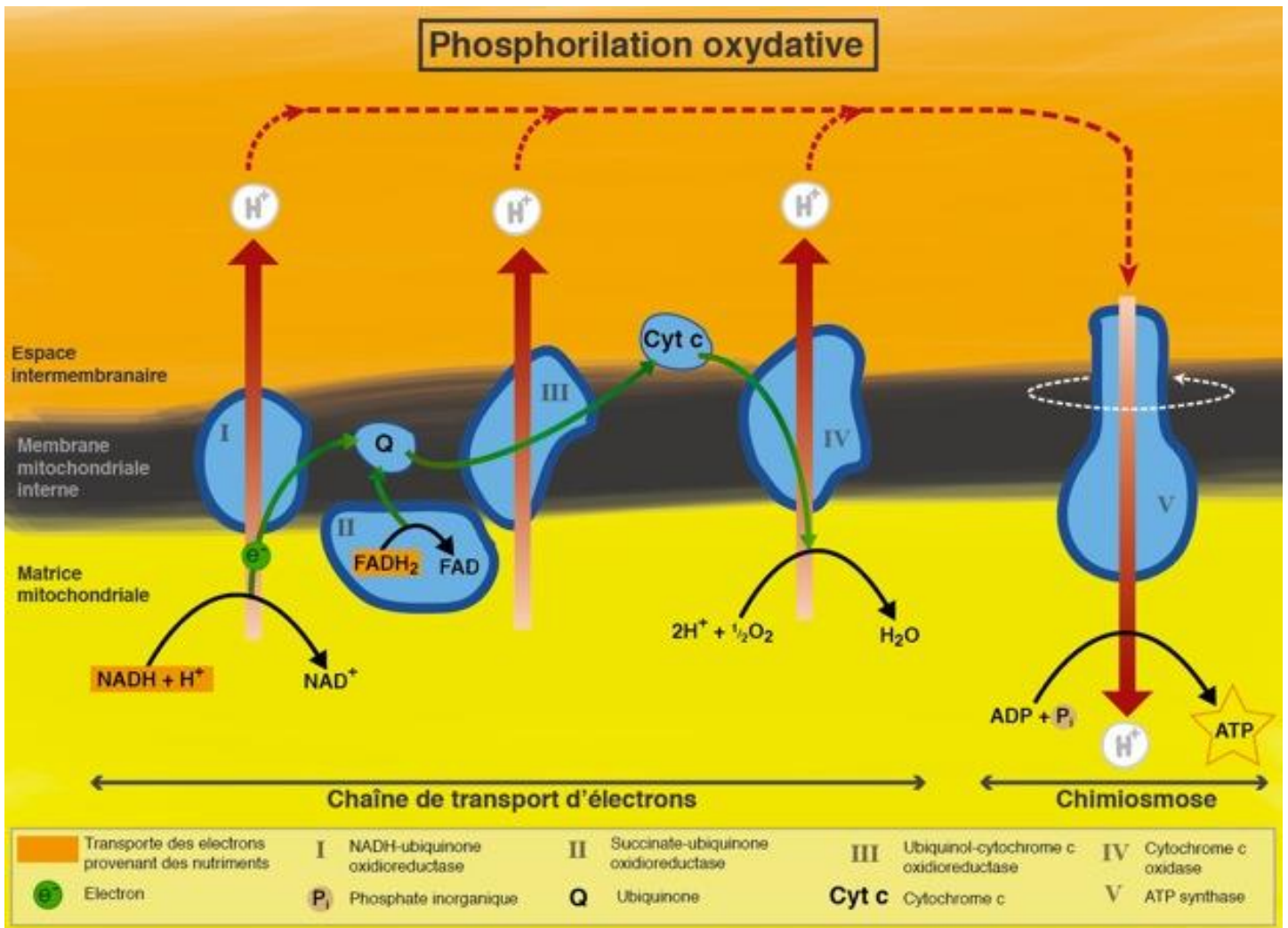


Figure 23: Schéma de la chaîne de transport d'électrons (Sirclo, non modifiée, CC BY-SA 3.0)

✚ Rendement énergétique des glucides :

- A partir d'une molécule de glucose on obtient 32 ATP.
- A partir d'une molécule de glycogène on obtient 1 ATP supplémentaire comme vu précédemment en début de glycolyse donc 33 ATP.

A partir des lipides :

Les lipides constituent une réserve d'énergie plus importante que les glucides, mais seuls les triglycérides peuvent véritablement être utilisés. Avant de pouvoir être utilisé, un triglycéride doit être décomposé par la lipolyse en ses composants principaux à savoir le glycérol et 3 AGL.

La lipolyse se produit en deux endroits : dans les adipocytes ; et dans la circulation sanguine avec les lipoprotéines et les lipoprotéines lipases membranaires. Le glycérol obtenu par lipolyse n'est pas perdu car il pourra servir de nouveau pour la synthèse de lipides, de glucose ou rejoindra la glycolyse.

Les acides gras obtenus pourront rejoindre les muscles ou autres organes demandeurs d'énergie via la circulation sanguine en se fixant à l'albumine.

C'est à ce moment-là que la bêta-oxydation ou « hélice de Lynen » entre en jeu : elle se déroule dans la matrice mitochondriale et dans les peroxysomes. Les acides gras entrent dans ces organites par diffusion facilitée ou par un système de transport facilité de la membrane interne appelée système carnitine. Les acides gras doivent préalablement être activés dans le cytosol en Acyl-coA, et ce processus nécessite de l'énergie.

Une fois la bêta-oxydation terminée, le devenir des produits de la réaction sera le même que pour les glucides après la glycolyse à savoir le cycle de Krebs et la chaîne de respiration mitochondriale.

La bêta-oxydation est un cycle répétitif de 4 réactions libérant chaque fois un couple réduit de NADH,H⁺ et FADH₂, une molécule d'Acétyl-CoA (amputant du coup la molécule d'Acyl-coA de 2 carbonnes) ; et se poursuit jusqu'à ce que la chaîne carbonée soit réduite à 2 carbonnes.

Les 4 réactions de la bêta-oxydation sont :

1. Une oxydation par l'AcylcoA déshydrogénase
2. Une hydratation par l'EnoylcoA hydratase
3. Une oxydation par la L-3-hydroxyacyl CoA déshydrogénase
4. Une thiolyse par l'Acyl CoA thiolase

Le pool d'Acétyl-coA et de coenzymes réduits dépendant de la longueur de la chaînes carbonées, nous comprenons vite que l'énergie récupérée ensuite par le cycle de Krebs et la chaîne mitochondriale n'est pas la même selon les triglycérides de départ.

Comment se répartie la production d'énergie par les 3 systèmes énergétiques ?

Les 3 systèmes agissent toujours ensemble, même s'il y a prédominance d'un des trois selon le type d'exercice réalisé : c'est ce qu'on appelle la courbe d'Howald.

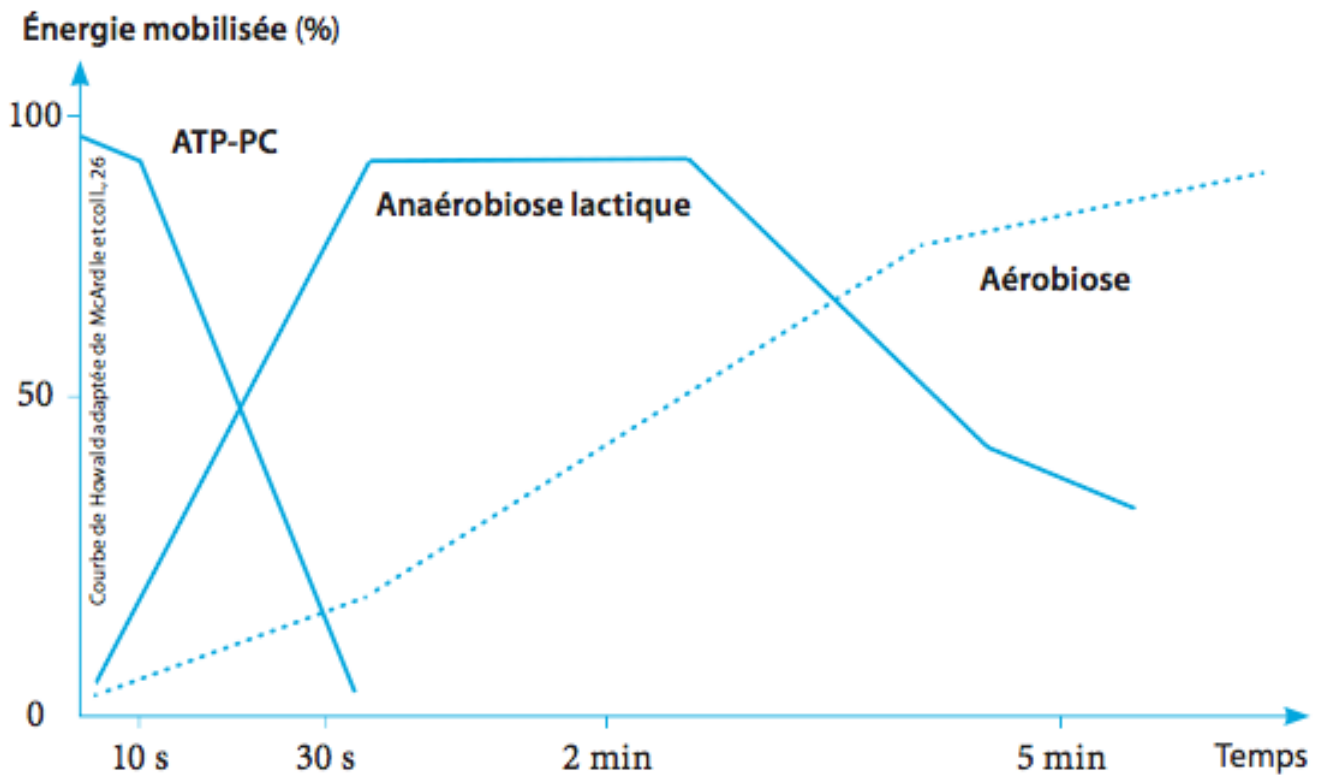


Figure 24: Courbe d'Howard (L'apnée, de la théorie à la pratique, chapitre 2; Eric Clua)

C) CONSOMMATION D'ENERGIE ET EXERCICE [38]

La dépense énergétique pour une activité physique dépend de nombreux facteurs dont le principal est le niveau de l'activité physique (intensité et durée), puis viennent s'ajouter l'âge, le sexe, la taille, le poids et la composition corporelle.

L'activité physique correspond à tout mouvement résultant de la contraction musculaire squelettique et entraînant une dépense énergétique qui se surajoute à la dépense basale de repos. La dépense basale de repos ou métabolisme de base correspond aux besoins énergétiques dont l'organisme ne peut se passer, et a été fixée à 1 kilocalorie par kilo de poids corporelle et par heure. L'activité physique peut être définie en équivalent métabolique (MET), exprimé en multiple du métabolisme de base.

L'activité physique peut aussi être exprimée en pourcentage de la consommation d'oxygène en prenant pour référence la consommation maximale d'oxygène. La consommation en oxygène présente une limite lors d'un exercice aérobie à forte intensité, c'est ce qu'on appelle la VO₂ max. Cette VO₂max varie donc d'un individu à un autre et peut être améliorée avec l'entraînement (en général dans les 3 premiers mois). C'est la mesure la plus simple de l'endurance cardiorespiratoire et c'est celle que nous utiliserons pour évaluer les niveaux d'intensité d'exercices. Cette VO₂ max peut être mesurée par un spécialiste sur tapis de course avec mesure du volume d'oxygène inspiré et expiré.

On peut également en avoir une estimation grâce au test de Cooper :

$VO_2 \text{ max} = 22,351 \times \text{distance parcouru à la vitesse maximum en Km pendant 12 minutes} - 11,28$

On peut donc estimer l'intensité de l'exercice en fonction de ces 2 paramètres (tableau 6).

Tableau 6: Classification de l'intensité des activités physiques selon Monnier

Type d'exercice	Intensité			Exemple
	Watts	% de la $VO_{2\text{max}}$	MET	
Léger	65	25 à 30	3 à 6	Marche rapide (5 à 6 km/heure) Nage lente (brasse)
Modéré	130	40 à 50	7 à 10	Promenade à vélo Jogging du dimanche (8 km/heure)
Intense	200	70 à 80	> 10	Vélo à 40 km/heure Jogging à 12 km/heure

2) LE ROLE DES HORMONES

Les hormones et le système nerveux jouent de pair pour le bon fonctionnement physiologique de l'organisme, et nous allons ici nous intéresser aux différentes hormones et leur place dans l'activité physique.

Les hormones sont des substances sécrétées de manière pulsatile par des tissus ou glandes endocrines dans le sang pour agir à distances sur des cellules ou organes cibles. Contrairement aux messages nerveux qui agissent de manière immédiate et spécifique, les hormones agissent dans la durée et peuvent avoir des effets pléiotropes.

La notion de rétrocontrôle négatif est essentielle ici car en général une fois que la concentration dans le sang d'une hormone augmente, et par conséquent ses effets métaboliques, sa sécrétion est inhibée par les voies qu'elle a activées. Si on prend pour exemple l'insuline : elle est sécrétée par le pancréas lors d'une augmentation de la concentration de glucose dans le sang, puis une fois la glycémie stabilisée entre 0,7 et 1g/L, sa sécrétion est inhibée jusqu'à la prochaine hyperglycémie.

A) HORMONES STEROIDIENNES ET NON STEROIDIENNES

La principale différence entre ces deux groupes d'hormones est la structure chimique : les hormones stéroïdes sont dérivées du cholestérol et ont donc la capacité de passer au travers des membranes cellulaires car liposoluble, contrairement à la deuxième famille qui elle ne l'est pas.

1) Les hormones stéroïdiennes

Les principales glandes sécrétrices sont les testicules, les ovaires et les cortex surrénaliens.

Les hormones stéroïdiennes agissent à l'intérieur de la cellule, en se fixant à leur récepteur spécifique. Ce complexe hormono-récepteur peut ensuite aller se lier à l'ADN pour activer les gènes qui correspondent : il y a synthèse d'ARNm (Acide Ribonucléique messager). L'ARNm rejoint le cytoplasme pour activer la synthèse protéique : ces protéines peuvent être des enzymes, des protéines de structures ou des protéines régulatrices.

On peut citer comme exemple d'hormones stéroïdiennes le cortisol, la testostérone, l'aldostérone, les œstrogènes ou la progestérone.

2) Les hormones non stéroïdiennes [40, p. 100]

Elles doivent se fixer à leur récepteur situé à la surface de la cellule qui enclenche une série de réactions aboutissant à la formation d'un messager intracellulaire dont le plus connu est l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Ce second messager peut induire plusieurs mécanismes physiologiques :

- activation des enzymes cellulaires
- la modification de la perméabilité membranaire
- des modifications du métabolisme cellulaires
- l'activation de la synthèse protéique
- la stimulation des sécrétions cellulaires

Il existe d'autres seconds messagers intracellulaires comme la guanine monophosphate cyclique (GMPc), l'inositol triphosphate (IP3), le diacylglycérol (DAG) ou même le calcium.

Nous pouvons citer comme exemple d'hormones non stéroïdiennes : l'insuline, le glucagon, l'adrénaline, la noradrénaline, la somatostatine.

B) REGULATION HORMONALE DU METABOLISME A L'EFFORT

Les principales glandes impliquées sont l'hypophyse, la glande thyroïde, les glandes surrénales et le pancréas [40, p. 104].

1) Impact des hormones hypophysaires

L'hypophyse est une petite glande située à la base du cerveau et reliée à une autre structure appelée l'hypothalamus. En réponse à cette dernière elle sécrète 6 hormones qui ont toute une action sur d'autres glandes endocrines sauf l'hormone de croissance (GH) et la prolactine. Le rôle de la prolactine ne nous intéresse pas ici, et l'hormone de croissance a un rôle anabolisant (hypertrophie musculaire) et active la lipolyse (La GH augmente la mobilisation des AGL tout en diminuant l'entrée du glucose dans la cellule).

Les 4 autres hormones sont donc :

- L'hormone thyroïdienne (TSH) qui agit sur la glande thyroïde et joue sur la sécrétion de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3).
- L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) agissant sur le cortex surrénalien et qui contrôle la sécrétion des hormones corticosurrénales.
- L'hormone folliculo-stimulante (FSH) qui agit sur les ovaires et testicules : stimulation de la sécrétion des estrogènes.

- Et enfin l'hormone lutéinisante (LH) agissant aussi sur les gonades ovariennes et testiculaires : stimulation de la sécrétion d'estrogènes et de progestérone par les ovaires et stimulation de la sécrétion de testostérone par les testicules.

L'exercice musculaire est un stimulus puissant pour l'hypothalamus [40, p. 105].

2) Impact des hormones thyroïdiennes

La thyroïde est située au niveau de la face antérieure du cou, sous le larynx. Elle sécrète 3 hormones : la T3 et la T4 qui nous intéresseront ici plus la calcitonine qui joue sur le métabolisme osseux. Ces 2 hormones thyroïdiennes ont un rôle important pour l'organisme car elles peuvent augmenter le métabolisme de base de 60 à 100%.

Bien que l'exercice augmente le taux de TSH et en théorie celui de T3 et T4, le taux de T4 reste relativement stable tandis que celui de T3 tend à diminuer [40, p. 105].

Rôle dans le métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans le métabolisme du glucose en favorisant la glycolyse et la néoglucogenèse, et en accélérant la vitesse d'entrée du glucose dans la cellule. Elles peuvent également augmenter le nombre et la taille des mitochondries, augmentant ainsi l'utilisation des glucides et des lipides comme vus précédemment pendant la filière oxydative.

Rôle dans le métabolisme lipidique

Elles facilitent la disponibilité des AG pour la bêta-oxydation, avec l'augmentation du nombre de mitochondries.

3) Impact des hormones surrénaliennes

Situées au-dessus de chaque rein, les glandes surrénales sont composées de la médulla surrénalienne au centre et du cortex surrénalien en périphérie.

Les catécholamines

Les catécholamines sécrétées par la médulla surrénaliennes sont l'adrénaline et la noradrénaline. Ces hormones sont faites pour que l'homme puisse réagir à des situations de stress, d'urgence ; mais peuvent aussi être influencées par la posture ou l'exercice. La médulla surrénalienne sécrète principalement de l'adrénaline (environ 80%) et peu de noradrénaline (20%).

Ces hormones peuvent provoquer une vasodilatation des vaisseaux musculaires et une vasoconstriction des vaisseaux cutanés et viscéraux, favorisant ainsi la distribution du sang au muscles actifs. Elles peuvent aussi augmenter la pression artérielle, la respiration, l'activité cardiaque ainsi que la force de contraction.

Pendant un exercice dépassant les 50% de la VO₂ max, le taux plasmatique de noradrénaline augmente instantanément alors qu'il faut monter à 60-70% pour voir le taux d'adrénaline augmenter. Même pour une activité physique de longue durée (plus de 3 heures) à 60% de la VO₂ max, les taux de catécholamines continuent de monter. Cependant l'adrénaline retrouvera une valeur de repos en quelques minutes contre plusieurs heures pour la noradrénaline [40, p. 106].

Rôle dans le métabolisme glucidique

Elles peuvent augmenter la glycogénolyse au niveau du foie et du muscle, et ainsi la libération de glucose dans le sang. L'intensité de l'exercice joue sur la libération de catécholamines et par conséquent sur la glycogénolyse hépatique : l'apport en glucose peut alors être supérieur à ce qui va véritablement être utilisé par le muscle.

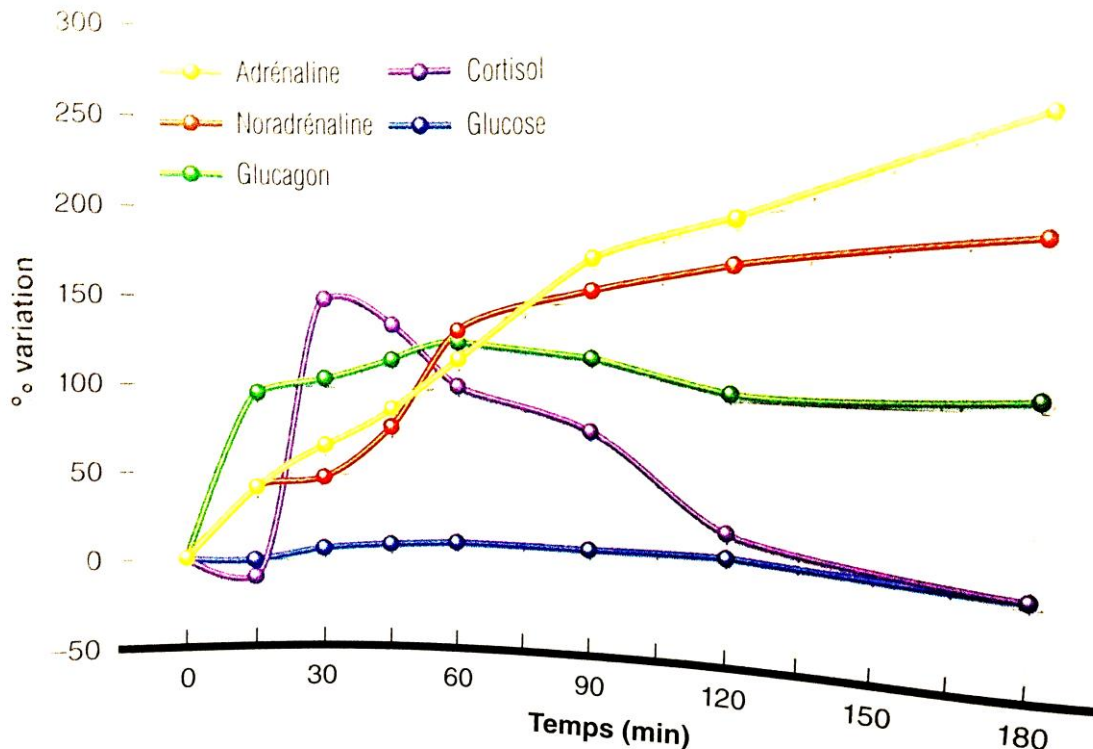


Figure 25: Variation des concentrations plasmatiques des catécholamines, du cortisol, du glucagon et du glucose lors d'un exercice sur bicyclette de 3h à 65% VO₂ max [40, p. 108]

Rôle dans le métabolisme lipidique

Les catécholamines augmentent la libération des AGL dans le sang en activant la lipase, et par conséquent leur utilisation énergétique grâce à la β -oxydation.

Les corticostéroïdes

On peut séparer toutes ces hormones sécrétées par le cortex surrénalien en trois groupes : les minéralocorticoïdes jouant sur l'homéostasie hydro-électrolytique, les glucocorticoïdes qui nous intéresseront ici et les hormones sexuelles (gonadocorticoïdes).

La principale hormone du groupe des glucocorticoïdes est le cortisol appelé aussi hydrocortisone, et permet de conserver une glycémie stable et de nous adapter à des situations changeantes comme l'activité physique. Elle a comme les catécholamines un effet vasoconstricteur.

Rôle dans le métabolisme glucidique

Le cortisol stimule la gluconéogenèse mais parallèlement diminue son utilisation afin d’approvisionner le cerveau. Sur la figure 25, nous pouvons voir que la concentration de cortisol lors d’un exercice physique augmente dès la première demi-heure, permettant d’augmenter le catabolisme protéique soutenant le foie pour la néoglucogenèse.

Rôle dans le métabolisme lipidique

Le cortisol participe à la mobilisation des AGL pour qu’ils soient plus disponibles et oxydés pour la gluconéogenèse.

4) Impact des hormones pancréatiques

Organe essentiel dans l’équilibre glycémique, le pancréas est situé au niveau de l’abdomen en arrière et en dessous de l’estomac. Il sécrète 2 hormones : l’insuline par les cellules bêta des ilots Langerhans et le glucagon sécrété par les cellules alpha des ilots de Langerhans.

Au cours d’un exercice de 30 minutes, le taux d’insuline tend à baisser alors que la glycémie reste stable et que le taux plasmatique de glucagon augmente. Le nombre de récepteurs à l’insuline augmente et leur sensibilité également durant une activité physique [40, p. 107].

Rôle dans le métabolisme glucidique

L’insuline et le glucagon sont les deux hormones ayant le rôle le plus fondamental dans l’équilibre glycémique, et ayant des effets opposés. Ainsi l’insuline stimule la glycogénogénèse et inhibe la néoglucogenèse, quand le glucagon stimule son contraire. L’insuline favorise le transport du glucose dans les cellules musculaires et le tissu conjonctif.

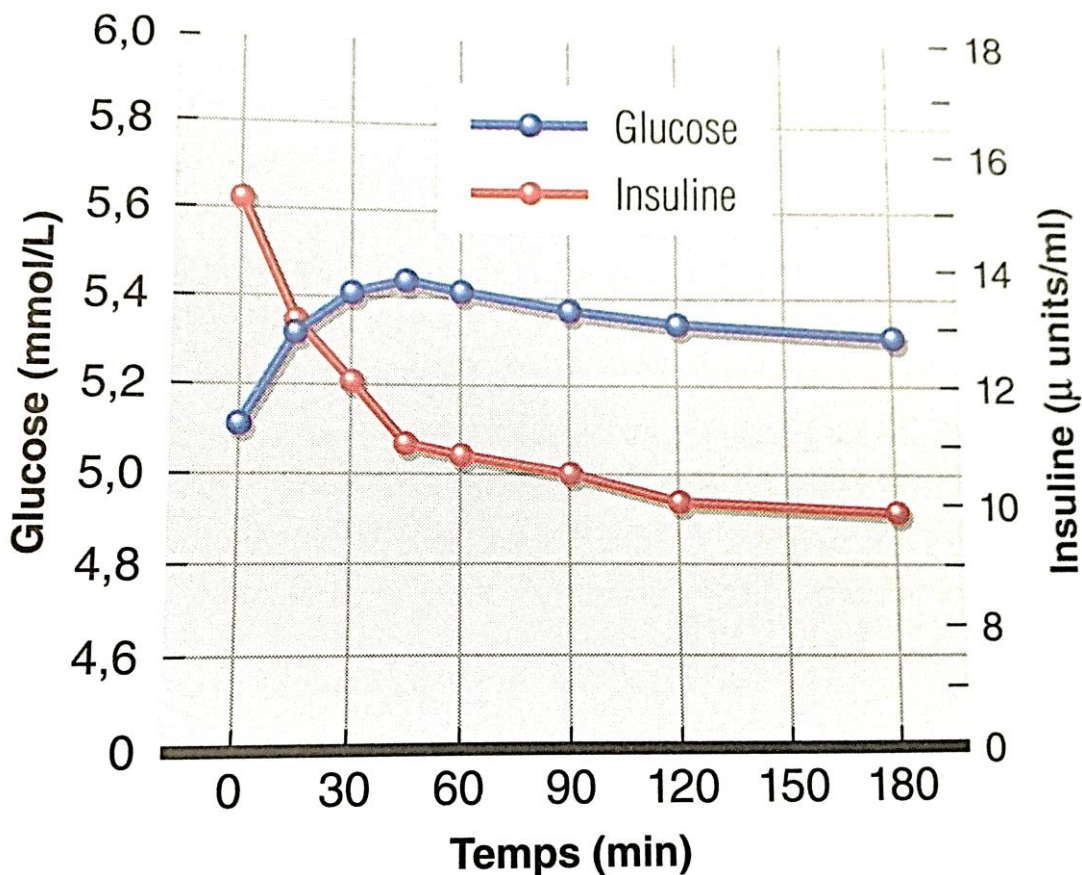


Figure 26: Variations des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline lors d'une épreuve de pédalage à 65-70% VO₂ max [40, p. 109]

Sur la figure 26 on peut observer que lors d'un effort musculaire, le taux d'insuline tend à baisser alors même que les muscles en ont besoin pour capter le glucose grâce aux récepteurs GLUT4. Rappelons-nous que l'exercice augmente la sensibilité des récepteurs à l'insuline, et que l'insuline inhibe la libération de glucose hépatique qui est essentiel ici.

Les patients DT2 semblent également souffrir d'un trouble de la régulation de la glucagonémie : lors d'un test au glucose (HGPO), les patients DT2 ont un taux de glucagon qui reste plus élevé que la normal et qui tend à redevenir normal plus tardivement que les sujets normoglycémiques [43].

Rôle dans le métabolisme lipidique

L'insuline favorise la lipogénèse en inhibant la lipase au niveau du tissu adipeux ; et stimule la lipoprotéine lipase favorisant la dégradation des lipoprotéines les plus riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons) [44]. Cette dégradation de lipoprotéine permet un apport d'acides gras au tissu adipeux et au tissu musculaire. Le glucagon joue un rôle peu important dans la lipolyse, mais il stimule la cétogénèse hépatique [45].

3) EFFET DE L'ENTRAINEMENT

A) SUR LE METABOLISME DES SPORTS D'ENDURANCE [40]

L'endurance se définit par l'aptitude des systèmes cardio-vasculaire et respiratoire à maintenir l'apport d'oxygène aux muscles lors d'exercices continus ou intermittents et prolongés. La génétique jouerait un rôle de l'ordre de 25 à 50% du gain possible de VO₂max.

Afin d'évaluer l'optimisation de l'endurance grâce à l'entraînement, l'indicateur le plus fiable est le VO₂max vu précédemment : on peut observer une amélioration de 15 à 20% de la VO₂max au bout de 6 mois d'entraînement chez des sujets non entraînés au départ.

L'entraînement va produire plusieurs modifications, dont une augmentation de la capillarisation et de la proportion de fibre de type 1 ou fibres lentes chez les athlètes endurants, avec une densité mitochondriale plus importante, ce qui permet d'avoir un apport et une utilisation de ce substrat optimisée.

L'entraînement va également permettre une meilleure utilisation des AGL, ce qui permet au sportif d'économiser du glycogène. Chez le diabétique, cette utilisation des AGL est intéressante car elle permet la diminution de la masse grasse et le sport va permettre un gain de masse musculaire.

L'entraînement induit un certain nombre d'adaptations cardio-vasculaires qui concernent les paramètres suivants :

- ✚ les dimensions du cœur : l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche augmente ainsi que sa taille, on observe une augmentation du volume et de la force contractile.
- ✚ le volume d'éjection systolique (VES) : c'est le volume de sang que le cœur est capable d'éjecter à chaque battement cardiaque, et il est augmenté au repos et à l'exercice
- ✚ la fréquence cardiaque (FC) : elle diminue au repos (environ 1 battement par minutes et par semaine chez un sédentaire en tout début d'entraînement). Pour les athlètes les plus endurants la FC au repos peut descendre jusqu'à 40 battements par minutes. L'entraînement permet également de réduire la FC à l'exercice sous maximal, et le délai de récupération de la FC diminue au fur et à mesure de l'entraînement et témoigne de l'aptitude à l'exercice aérobie. La fréquence cardiaque maximale est cependant peu affectée.
- ✚ le débit cardiaque (DC) : il ne change pas beaucoup au repos et en exercice sous maximal. Mais le DC maximal augmente en réponse à l'augmentation du VES ($DC = VES \times FC$). L'augmentation du débit cardiaque est le principal facteur responsable de l'augmentation de VO₂max.

- ✚ le débit sanguin : il est augmenté grâce à 4 facteurs : une meilleure capillarisation, l'ouverture de nouveaux capillaires, une meilleure redistribution de la masse sanguine et l'augmentation du volume sanguin total.
- ✚ la pression artérielle (PA) : l'entraînement va permettre de normaliser la PA chez les sujets dont la PA au repos est un peu plus élevée que la normale. Il permet également une réduction des valeurs de PA à l'exercice sous maximale, et une augmentation de la PA systolique à l'exercice maximale avec baisse de la PA diastolique.
- ✚ le volume sanguin : il est augmenté avec l'entraînement aérobie, mais cela concerne principalement le volume plasmatique grâce à l'augmentation des protéines plasmatiques et l'implication des hormones conservatrices des fluides de l'organisme. L'augmentation du volume plasmatique est toujours plus importante que l'augmentation du nombre de globules rouges entraînant une hémodilution. Cette diminution de la viscosité du sang facilite la circulation et l'apport d'oxygène aux muscles.

B) SUR LE METABOLISME DES SPORTS DE FORCE [40, P. 288]

On observe une augmentation de la surface des fibres musculaires, avec dans certains sports (sprint, musculation) une augmentation de la proportion de fibres de type 2.

L'entraînement pour les sports de force permet l'augmentation de l'activité des enzymes ATP-PCr et glycolytiques. Il va également permettre une amélioration de la puissance et la capacité anaérobie, induisant une amélioration de la force musculaire.

C) INTERET POUR LE DIABETIQUE

L'entraînement aérobie va permettre une perte de masse grasse, une amélioration des paramètres cardiovasculaires et une amélioration du métabolisme énergétique en utilisant mieux les AGL et en augmentant la densité mitochondriale. La baisse de la fréquence cardiaque, l'amélioration de la viscosité sanguine, l'amélioration de la capillarisation et le renforcement cardiaque vont permettre de diminuer les risques de complications chez le diabétique.

L'association des sports d'endurance et des sports de force vont permettre d'augmenter la masse musculaire et sera bénéfique pour le diabétique en permettant une meilleure utilisation du glucose grâce à l'augmentation de du nombre de transporteurs GLUT4.

On peut noter que l'acide lactique a une action limitante dans les performances sportives comme on a pu le voir précédemment, et l'entraînement semble jouer un rôle en augmentant le seuil lactique c'est à dire l'intensité d'effort pour laquelle l'acide lactique s'accumule dans le sang.

CHAPITRE 3 : PRESCRIPTION D'EXERCICE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE

I) INTERET POUR LE PATIENT DIABETIQUE

A) CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPES 1

Le rôle de l'activité physique chez les patients ne sécrétant pas d'insuline n'est pas formellement identifié. Il expose le sportif au risque d'hypoglycémie dû à l'effet « insulin-like » de l'activité physique, et parfois au risque d'acido-cétose en cas d'effort trop intense et de diabète mal équilibré.

Cependant chez les patients bien équilibrés il peut aider à diminuer le risque de maladie coronarienne, diminuer le risque d'AVC et également diminuer le risque d'affection vasculaire périphérique [40, p. 570]. La fréquence des rétinopathies et de la micro-albuminurie diminue également [46].

B) CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPES 2

Chez les patients diabétiques de type 2, l'exercice joue un rôle majeur : il améliore l'insulino-sensibilité (surtout avec des exercices aigus) qui leur fait défaut grâce à la contraction musculaire et à l'augmentation du nombre de récepteurs GLUT4 à la surface des cellules musculaires.

Les exercices recommandés sont ceux de renforcement musculaire et en aérobie, cependant les effets semblent s'atténuer 72h après le dernier exercice [40, p. 570].

L'activité physique joue donc un rôle à la fois dans la diminution de l'IMC mais aussi dans l'amélioration de l'insulino-sensibilité, de la tension artérielle et la prévention des complications cardiovasculaires. Le risque d'hypoglycémie et d'acidocétose semble également diminuer [46].

Les patients diabétiques de type 2 sont pour la majorité sédentaires et manquent d'activité physique : les conseils qui suivront seront donc dirigés dans le sens de la prévention des complications du diabète de type 2 par l'exercice.

II) CONSULTATION MEDICALE POUR ACTIVITE PHYSIQUE

[47]

La consultation médicale n'est pas indiquée chez tous les patients, elle dure moins d'une heure et peut être réalisée en une ou plusieurs consultations. Elle concerne les patients diabétiques asymptomatiques, c'est à dire ne présentant pas de symptômes de pathologies cardio-vasculaires, métaboliques, respiratoires ou rénales non stabilisées ou non connues. Elle fait suite à une prescription d'activité physique (AP) par le médecin traitant et s'inscrit dans un parcours de soins coordonnés. La consultation comprend plusieurs aspects que nous allons détailler par la suite.

A) L'INTERROGATOIRE

C'est la phase majeure de la consultation, pendant laquelle le médecin cherchera à connaître le niveau d'activité physique de son patient. Il pourra s'aider pour cela du questionnaire GPAQ disponible sur le site « Manger-Bouger.fr ». L'interrogatoire sera d'autant plus commode que le médecin traitant connaît l'évolution du diabète et les antécédents de son patient aussi bien au niveau personnel que familial. Au cours de cette consultation le médecin procèdera à un examen physique avec auscultation cardiaque et pulmonaire, et analysera les examens biologiques réalisés dans l'année. Le médecin devra classer le risque de niveau cardio-vasculaire avant toute prescription d'AP, et pourra s'aider de la classification faite par l'«European Society of Cardiology » en plus des éventuels symptômes d'une maladie cardio-respiratoire évoquée par le patient. Selon la HAS le patient diabétique, à l'exception du patient diabétique de type 1 jeune sans autres facteurs de risque cardiovasculaire, est classé à risque élevé ou très élevé (Tableau 7).

Le médecin cherchera tout problème ostéoarticulaire nécessitant une adaptation de l'activité physique. Pour le patient diabétique un examen des extrémités inférieures sera nécessaire pour détecter toute perte de sensibilité ou toute présence de lésions, en particulier au niveau du pied. Une recherche de troubles de la vision pourra être effectuée dans les cas plus avancés.

Tableau 7: Classification du risque cardio-vasculaire (CV) modifié selon la HAS [47]

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Très élevé	SCORE \geq 10 %
	Insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m ²)
	Maladie CV documentée : antécédents d'IDM, de syndrome coronarien aigu, revascularisation coronaire ou artérielle, AVC, AIT, anévrisme aortique et AOMI (Prévention secondaire)
	Diabètes avec : <ul style="list-style-type: none"> - une complication macro ou micro-vasculaire, dont une protéinurie ; - ou un facteur majeur de risque CV associé (tabagisme, hypertension artérielle ou une hypercholestérolémie)
Élevé	5 % \leq SCORE < 10 %
	Insuffisance rénale chronique modérée (DFG : 30-59 mL/min/1,73m ²)
	Un facteur majeur de risque CV nettement augmenté, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> - une hyper-cholestérolémie totale > 3,1g/L (8 mmol/L) ; - ou une hypertension artérielle \geq 180/110 mm Hg
	Les autres diabètes, à l'exception des individus jeunes avec un diabète de type 1 et sans autres facteurs majeurs de risque CV qui peuvent être considérés comme à risque modéré ou faible
Modéré	1 % \leq SCORE < 5 %
Faible	SCORE < 1 %

B) CONDITION PHYSIQUE

Le médecin ou un autre professionnel de la santé ou de l'activité physique pourra procéder à des mesures anthropométriques, c'est à dire de la taille, du poids, du tour de taille ainsi que l'IMC.

Ensuite on pourra effectuer une évaluation de la condition physique avec différents tests afin d'évaluer la capacité cardio-respiratoire, les aptitudes musculaires, la souplesse et l'équilibre.

Pour les patients diabétiques qui souhaitent commencer ou poursuivre leur activité physique, l'épreuve d'effort « EE » est recommandée car ils sont à risque CV élevé ou très élevé. Il s'agit d'un électrocardiogramme réalisé par un cardiologue durant un effort soutenu.

Tableau 8: Recommandations pour la réalisation de l'épreuve d'effort selon le profil du malade pour une activité physique d'intensité élevée selon la HAS [47]

Tableau 10. Récapitulatif des recommandations pour EE avant un programme d'AP d'intensité élevée > 6 METs

Sujet asymptomatique et pour les AP d'intensité élevée	Risque CV faible	Risque CV modéré	Risque CV élevé ou très élevé
	Inactif	EE non préconisée	EE peut être réalisée
Actif	EE non recommandée	EE non préconisée	EE recommandée

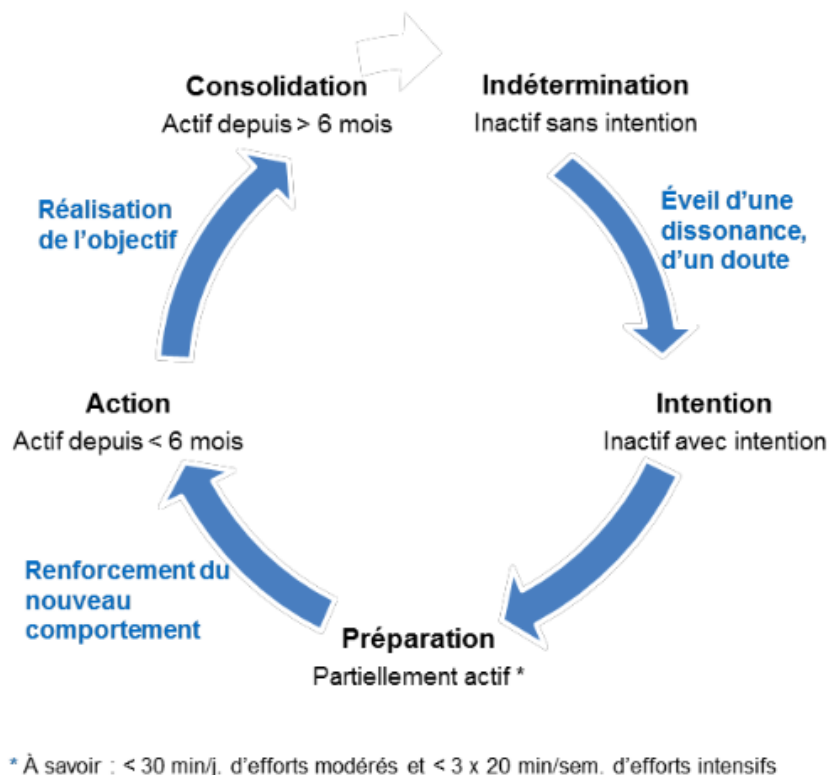
Les patients diabétiques de type 2 étant à risque cardio-vasculaire élevé ou très élevé, l'épreuve d'effort reste préconisée s'ils envisagent une activité physique d'intensité élevée d'autant plus s'ils étaient inactifs.

Pour les patients diabétiques de type 1 déjà sportifs, l'épreuve d'effort n'est pas préconisée.

C) EVALUATION DE LA MOTIVATION

Le but du médecin est d'évaluer le niveau habituel d'activité physique du patient diabétique ainsi que sa motivation pour qu'il puisse être accompagné et soutenu dans son changement de mode de vie.

Pour un patient diabétique de type 2 habituellement inactif, le but est de l'aider petit à petit à prendre goût à l'activité physique sans le décourager, en l'aidant à trouver les ressources nécessaires pour affronter les potentiels obstacles qu'il trouverait. Pour cela le médecin peut s'aider du modèle transthéorique de changement de comportement qui comporte 5 stades de motivation : l'indétermination, l'intention, la préparation, l'action et la consolidation. Le patient peut rechuter à tout moment et le médecin est là pour éviter cette perte de confiance en soi et de motivation.



- L'indétermination : la personne est physiquement inactive et elle n'a pas l'intention de faire de l'AP dans les 6 mois à venir.
- L'intention : la personne est toujours inactive, mais envisage d'augmenter son AP dans les 6 mois à venir.
- La préparation : la personne considère sérieusement le fait de faire de l'AP dans le mois à venir ou a déjà commencé, mais ne remplit pas encore les recommandations d'AP pour la santé (sujet inactif).
- L'action : la personne fait régulièrement de l'AP depuis moins de 6 mois et remplit les critères d'AP pour la santé (sujet actif).
- La consolidation : la personne fait régulièrement de l'AP depuis plus de 6 mois et remplit les critères d'AP pour la santé.

Figure 27: Modèle transthéorique de changement de comportement selon la HAS

Chez le patient diabétique de type 1 sportif, la motivation est déjà présente et le but du médecin sera d'évaluer les risques potentiels dus à l'activité physique déjà pratiquée ou des objectifs futurs trop élevés pour le patient et l'aider à trouver le rythme à adopter et le conseiller pour pouvoir atteindre ses objectifs.

D'après la Société Francophone du Diabète, les principaux freins à l'activité physique chez le patient diabétique de type 2 est le manque de confiance en soi, la peur de l'hypoglycémie, le regard des autres, la honte de son corps, ressentir une fatigue continue, ne jamais avoir fait de sport de sa vie et bien d'autres encore.

Cependant il existe des moyens de renforcer la motivation des malades en leur expliquant les bénéfices potentiels sur leur santé et leur corps (diminution de la masse grasse), sur le fait de découvrir de nouvelles activités physiques. S'inscrire dans des associations de diabétiques est aussi une source de motivation pour se sentir entouré.

CHAPITRE 4 : CONSEILS POUR LE DIABETIQUE

I-CONTROLE DE LA GLYCEMIE

1) AVANT L'EFFORT

Avant d'entreprendre toute AP, il convient de mesurer sa glycémie : une glycémie capillaire inférieure à 70 mg/dl empêchera toute initiative sportive [46].

La prévention de l'hypoglycémie avant l'AP dépend principalement de l'heure de l'AP par rapport aux repas.

- ✚ Si l'AP a lieu moins de 2h après, il faut diminuer la dose de médicaments hypoglycémisants ou prendre une collation de glucides lents.
- ✚ Si l'AP a lieu plus de 2h après, la seule solution réside dans la prise glucidique avant son démarrage, puisque diminuer la prise médicamenteuse risquerait d'entraîner une hyperglycémie au début de l'exercice.

Cette adaptation dépendra de la durée de l'AP, son intensité, de l'entraînement et des expériences antérieures des patients.

Il faut penser que l'injection d'insuline au niveau des membres sollicités, un climat chaud et humide et la vascularisation augmentée des muscles et du tissu adipeux accélèrent la réabsorption de l'insuline et peuvent donc conduire à l'hypoglycémie.

2) PENDANT L'EFFORT

Le principal risque pour les patients traités par insuline est le risque d'hypoglycémie, qui peut être influencé par un déséquilibre entre l'alimentation et le traitement ou par l'activité physique qui peut être inhabituelle ou reprise à une certaine intensité après un temps d'arrêt.

Les signes de cette complication, vu plus haut, doivent être connus de l'entourage du diabétique et de lui-même : une pâleur, des tremblements, une sensation de fatigue ; ou des signes de souffrance neurologique comme un flou visuel, un ralentissement intellectuel, ou même des troubles de la concentration.

Ces symptômes seront souvent les mêmes pour le patient diabétique qui apprendra à les reconnaître, et qui doit pouvoir réaliser un contrôle glycémique dès qu'ils apparaissent. Si des signes commencent à apparaître et que la glycémie n'est pas encore basse, il est préférable de se resucrer (sucres simples, surtout liquides : soda, jus de fruits. Produits pharmaceutiques non remboursés : glucopulse apportant 15g de glucides par voie buccale) et d'arrêter l'AP. Si la prise par voie orale est impossible il faut penser au glucagen (se conserve à température ambiante), qui peut toutefois se révéler inefficace en cas d'exercice prolongé avec l'épuisement des stocks de glycogène.

Ces 15g de glucides permettent en général de faire remonter la glycémie de 0,5g/L. Une fois les symptômes finis, le sportif pourra ensuite reprendre son AP et contrôler sa glycémie 15 minutes plus tard ou continuer à

prendre une barre de 15g de glucides toutes les 15 minutes en cas d'exercice prolongé. Pour un enfant de 20 kg, la dose de glucides sera de 5g (0,3g/kg) équivalent à un morceau de sucre [48, p. 502].

Il faut également penser aux hypoglycémies récurrentes, aux efforts répétés ou à une neuropathie autonome déjà présente chez le patient diabétique ; qui peuvent réduire la sécrétion des hormones de contre régulation et diminueraient par conséquent la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

Pour les patients DT1 portant une pompe à insuline, celle-ci peut être débranchée pendant une à deux heures si elle dérange pendant l'AP.

Il faut penser à l'hyperglycémie pouvant être causée par les hormones de contre régulation pendant un exercice accompagné de stress (sport de combat, la compétition), pouvant aboutir à une acido-cétose.

Là encore la glycémie doit être surveillée, et l'AP doit être arrêtée en cas de glycémie supérieure à 2,5g/L et vérifier la présence d'une cétose. En dessous de 2,5 g/L l'hyperglycémie devrait être transitoire mais la glycémie doit être surveillée dans les heures qui suivent l'AP.

3) APRES L'EFFORT

L'augmentation de récepteurs GLUT4 à la surface des cellules musculaires et les changements hormonaux induits par l'exercice (augmentation de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse) jouent sur la glycémie pendant et après l'exercice. Après l'exercice, les stocks de glycogène doivent être renouvelés : il faut donc surveiller le risque d'hypoglycémie même après l'exercice et la nuit.

L'insuline est aussi capable de stimuler la pompe Na/K ATPase des cellules musculaires et d'entraîner une hypokaliémie, ce qui nécessite une surveillance accrue de la glycémie avant toute injection d'insuline pour éviter une complication cardiaque.

II-ADAPTER LA PRISE DE MEDICAMENTS ET L'ALIMENTATION POUR LES SPORTS LOISIRS

A) POUR LES DIABETIQUES DE TYPE 1 [48, P. 500]

Les recommandations qui suivent restent générales, car il existe des variations individuelles mais aussi intra-individuelles liées à l'insuline elle-même ou à l'environnement (à la chaleur par exemple).

Les recommandations de la SFD vont varier en fonction de la durée de l'AP et de sa position par rapport au repas : le tableau 9 résume ces recommandations.

Tableau 9: Tableau synthétique des recommandations de la SFD concernant l'adaptation des doses d'insuline en fonction du type d'AP et de sa position par rapport au repas

		AP<1h	AP >1h
Post-prandial (dans les 3h après le repas)	AP anticipée	Action sur l'analogue rapide avant le repas : <ul style="list-style-type: none"> ✚ baisse de 30 à 50% de la dose pour un exercice de faible intensité ✚ baisse de 50 à 75% pour une intensité modérée ✚ baisse de 75% pour une intensité élevée de moins de 30 min 	Il faudra agir sur l'insuline basale et prandiale au cas par cas. L'apport en glucides pendant l'AP sera nécessaire en cas d'AP prolongée.
	Non anticipée	L'insuline n'aura pas pu être réduite, donc viser une glycémie >180mg/ml.	Si besoin, augmenter la ration de glucides au repas du soir ou au coucher si la glycémie est <150mg/dl.
A jeun (3h après le repas)	Pompes	Le débit basal d'insuline peut être diminué de 50% 1h avant et pendant l'AP, et peut même être arrêté pour certains sports sans excéder 2H (hyperglycémie), avec possible injection d'insuline pour l'éviter. Si AP non anticipé, un resucrage avant l'AP sera nécessaire.	
	Injection multiple d'insuline	La dose d'insuline lente basal n'aura pas à être diminuée pour une activité de courte durée .	

Les recommandations concernant l'hyperglycémie et l'AP vont varier en fonction du moment d'apparition de cette hyperglycémie. Le tableau 10 résume ces recommandations.

Tableau 10: Tableau synthétique des recommandations de la SFD concernant l'hyperglycémie chez le diabétique de type 1 pratiquant une activité physique

Avant l'AP

Si la glycémie >300mg /dl vérifier l'acétonémie.

En cas d'acétose l'AP devra être différée.

La recommandation est donc de ne pas démarrer d'AP (ou d'arrêter l'AP si elle avait démarré) tant que l'acétone (cétonémie > 0,5 mmol/L) n'a pas disparu, après des injections d'analogue rapide de l'insuline (5 % de la dose totale quotidienne d'insuline, ou 0,05 UI/kg).

Pendant l'AP

Après l'AP

Attention à l'hypoglycémie secondaire à l'hyperglycémie.

- En cas d'AP prolongée relativement intense, compétition : sous traitement par pompe, il est conseillé de remettre le DB initial préalable à l'exercice, 1/2h ou 1h avant la fin de l'AP.
- En cas d'AP en période post-absorptive (exemple : en fin d'après-midi), lorsque l'imprégnation insulinique est faible, une hyperglycémie transitoire peut survenir en récupération précoce. Certains conseillent alors de faire un minime bolus après l'AP, d'autant plus qu'il y a une prise de glucides associée. Il peut aussi être conseillé, par exemple chez l'enfant, de prendre un petit goûter associé à un bolus d'insuline avant l'AP.

L'essentiel est de suivre la courbe d'évolution de la glycémie pour essayer d'anticiper les risques d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.

L'alimentation peut être également modifiée, et dépend également de plusieurs facteurs comme la durée et l'intensité de l'exercice, qu'il soit prévu ou non, sa position par rapport aux repas et le fait qu'on ait déjà adapté ou non la dose d'insuline.

A1) ADAPTATION DE L'ALIMENTATION POUR UN EXERCICE PREVU

La recommandation de la SFD pour un exercice de longue durée est de prendre un repas mixte associant protéines et glucides 3-4H avant l'activité physique sans diminuer la dose d'insuline, ce qui permet de remplir les réserves de glycogène. Il est également possible de prendre une boisson sucrée 1 heure avant l'exercice (1 à 2g/kg de poids) pour s'hydrater et reprendre de l'énergie associée à une demi-dose d'insuline.

Il est important de contrôler sa glycémie avant l'exercice, et de prendre une collation de 15 à 20g de glucides lents pour une glycémie comprise entre 120 et 180 mg/dl. Si l'exercice a été prévu et qu'il se réalise à distance du repas avec une dose d'insuline déjà adaptée, le besoin en glucides sera plus faible (0,3 à 0,5g/kg/h) Pour un exercice de longue durée (>1h), la prise de glucide a indice glycémique élevé est possible avec une boisson sucrée concentrée à 6%.

La prise de glucides post-exercice est à privilégier pour un exercice de courte durée, tandis qu'ils doivent être pris avant, pendant et après l'effort pour une AP de longue durée.

A2) ADAPTATION DE L'ALIMENTATION EN CAS D'EXERCICE

IMPREVU

La recommandation de la SFD est d'apporter une quantité de glucides aussi proche que possible de la dépense énergétique estimée à 1-1,5g/kg de poids corporelle/heure. Pour simplifier, le sportif peut prendre une barre de glucides de 15g (barre de céréales) dont il adaptera la prise en fonction du niveau d'activité physique et de son expérience personnelle.

B) POUR LES DIABETIQUES DE TYPES 2 [49]

Les patients diabétiques de type 2 sont traités le plus souvent par des antidiabétiques oraux (ADO) décrits précédemment, et quand la maladie évolue, par injections d'insuline. Tous les ADO ne sont pas hypoglycémiant.

Le tableau 11 résume les ajustements de posologies nécessaires pour les ADO hypoglycémiant.

Tableau 11: Tableau d'ajustement de la posologie des ADO chez le diabétique de type 2 pratiquant une activité physique

ADO pouvant induire des hypoglycémies	Sulfamides hypoglycémiants	Glinides	insulinothérapie
	<p>Pour un exercice de longue durée (>1h), il est possible de diminuer voire supprimer la dose chez un diabétique bien équilibré.</p>	<p>Cette classe a un effet plus rapide et moins hypoglycémiant que les SH : même si aucun cas d'hypoglycémie n'est à ce jour constaté il est préférable de réduire la posologie.</p>	<p>Les règles appliquées chez le patient DT1 sont applicables ici.</p>

III-ADAPTER L'ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2

Les patients diabétiques de type 1 n'ont pas besoin de recommandations concernant le type d'AP à pratiquer sauf s'ils présentent des complications de la maladie.

Pour les diabétiques de type 2, l'hygiène de vie est un des aspects du traitement et le but de l'AP va être de permettre une perte de masse grasse et un gain de masse musculaire, afin d'améliorer l'insulinosensibilité.

Selon la SFD, les exercices recommandés chez le DT2 sont de deux types [49] :

- ✚ Des exercices en endurance aérobie à raison d'au moins trois jours d'exercice par semaine à une intensité de 40 à 60% de la VO₂max, avec une durée d'exercice d'au moins 150 minutes par semaines. Des effets bénéfiques supplémentaires sont observés avec 300 minutes ou plus d'AP par semaine. Le patient pourra commencer petit à petit par série d'exercice de dix minutes en augmentant l'intensité, et en fonction de l'amélioration des fonctions cardio-respiratoire augmenter la durée de l'exercice. Des exemples d'exercices en endurance aérobie sont la marche, le vélo, la natation.
- ✚ Des exercices contre résistance à raison d'au moins 2 fois par semaines sur des jours ne se suivant pas, avec une intensité au moins modérée (ici 50% d'une répétition max) à élevée (75% de la répétition max). Des exercices types contre résistance sont des exercices avec poids ou appareil de musculation, ou des bandes élastiques. La durée dépendra des exercices réalisés mais il est conseillé de faire au moins 8 à 10 exercices travaillant les principaux groupes musculaires, avec des séries (au moins 3) incluant 10 répétitions. Le nombre de séries pourra être augmenté avec l'amélioration des capacités musculaires.
- ✚ Les étirements sont conseillés pour le diabétique, même s'ils n'ont aucune influence sur la sensibilité à l'insuline. Il faut le pratiquer plus de 3 fois par semaine avec une répétition de 2 à 4 fois pour chaque exercice et tenir 10 à 30 secondes. Ce que je conseille est de s'étirer à la fin de chaque séance d'exercices en endurance ou contre résistance, en étirant les muscles ayant été sollicités.

IV- CONSEIL POUR LE DIABETIQUE DE TYPE 1 SPORTIF DE HAUT NIVEAU[48, P. 507]

Le sportif diabétique a de manière générale de moins bonnes performances que les sujets non diabétiques, d'autant plus si son diabète n'est pas bien équilibré car il doit gérer à la fois les hypoglycémies et les hyperglycémies. Comme pour les patients diabétiques moins sportifs que lui, les facteurs influençant la glycémie seront le type d'AP (intensité et durée), l'environnement et l'équilibre du diabète.

Deux autres facteurs seront propres aux sportifs de haut niveau à savoir le risque d'hypoglycémie survenant dans les heures précédant l'entraînement quotidien, dû à un dysfonctionnement du système de contre-régulation de l'hypoglycémie induit par un diabète de longue durée (neuropathie autonome). Le deuxième facteur est propre à l'athlète avec son état de stress physique et mental, son niveau de glycogène hépatique et musculaire, son hydratation, et la période menstruel pour les femmes.

Les technologies actuelles, à savoir les pompes à insuline associées aux capteurs Freestyle libre permettent d'adapter les doses d'insuline et de voir les tendances de la glycémie : en effet les capteurs Freestyle libre ne donnent pas la valeur de la glycémie sanguine mais celle de la glycémie interstitielle, pouvant induire un décalage de quelques minutes entre les deux.

A) OBJECTIFS GLYCEMIQUE

La différence majeure avec le DT1 pratiquant une AP de manière moins régulière et moins intense et que les variations glycémiques induites par l'exercice ne seront pas les mêmes. L'adaptation insulinique sera ici individuelle, mais il faut retenir qu'une activité aérobie sera hypoglycémisante, et une activité intense et de courte durée comme la musculation engendrera des hyperglycémies. Il existe des sports mixtes comme le tennis alternant des mécanismes aérobie et anaérobies. Les injections d'insuline se feront de préférence toutes les heures pour éviter un pic d'insuline. Pour ce qui est du contrôle de la glycémie, elle s'effectue idéalement 1 heure avant la compétition, et toutes les heures de la compétition

Concernant le risque d'acétonémie il faut être en mesure de pouvoir arrêter la compétition, ou alors ne pas la débiter du tout si elle est détectée avant le début de la compétition.

La récupération est un élément essentiel chez le sportif de haut niveau pour être compétitif lors d'un prochain évènement sportif. Pour cela il faut reconstituer son stock en glycogène avec une prise de glucides dans la demi-heure suivant l'exercice (1 à 1,5g de glucides par kg de poids corporelle), combiné à une prise de protéines à hauteur de 0,25 à 0,3 g/kg de poids pour favoriser la synthèse musculaire.

S'il n'est pas possible de récupérer après l'exercice, il faudra le faire au repas suivant en diminuant la dose d'insuline prandiale et en majorant la prise de glucides, et en pensant à diminuer l'insuline basale pour éviter l'hypoglycémie dans les 24h suivantes et principalement nocturne.

Tableau 12: Objectifs glycémique avant l'exercice et stratégies d'apport en glucide selon la SFD

Type de sport	Objectif de glycémie de départ
Sports en endurance	130 à 180 mg/dL (7 à 10 mmol/L)
Sports en anaérobie ou aérobie intermittent intense	90 à 130 mg/dL (5 à 7 mmol/L)
Des glycémies jusqu'à 270 mg/dL (15 mmol/L) sont tolérées, mais souvent « moins confortables » et pouvant diminuer la performance pour le diabétique (polyurie, soif).	
Au-delà de 270 mg/dL, il faut rechercher l'acétone.	
Stratégies d'apport en glucides selon la glycémie mesurée avant l'exercice	
Si glycémie < 90 mg/dL (5 mmol/L)	
<ul style="list-style-type: none"> • Manger 10 à 20 g de glucides rapides. Idéalement, démarrer l'effort seulement quand la glycémie est remontée au-dessus de 90 mg/dL, ce qui n'est pas toujours possible lors des compétitions. • Risque d'hypoglycémie important justifiant une surveillance rapprochée des glycémies. 	
Glycémie entre 90 et 130 mg/dL (5 à 7 mmol/L)	
<ul style="list-style-type: none"> • Manger 10 g de glucides avant de commencer un effort aérobie. • Les efforts en anaérobie et aérobie intermittent intense peuvent démarrer. 	
Glycémie > 270 mg/dL (15 mmol/L)	
<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher l'acétone. • Si cétonémie < 0,6 mmol/L, l'effort aérobie léger à modéré peut être débuté. • Si cétonémie entre 0,6 à 1,4 mmol/L, effort réduit à une intensité légère, durée raccourcie à 30 min maximum, et faire un rattrapage. • Si cétonémie > 1,5 mmol/L, recherche la cause, rattrapage, et pas d'effort avant disparition de l'acétone. 	

B) ADAPTER L'ALIMENTATION

Les recommandations resteront les mêmes que pour les athlètes non diabétiques, pour ne pas engendrer de carences. Il faudra surveiller les hypoglycémies et adapter les collations de glucides en conséquence.

Le repos après une activité physique de longue durée permet de remplir son stock de glycogène musculaire et hépatique, et d'améliorer ses performances : cette succession de périodes d'entraînement et de récupération est propre au sportif. Les réserves en glycogènes se remplissent plus intensément après un exercice de forte intensité ayant consommé les réserves de glycogènes. Nous avons vu précédemment que ces réserves en glycogènes sont assez faibles et elles pourront être remplis sur un ou plusieurs jours en fonction du programme d'entraînement du sportif.

Tableau 13: Recommandation d'apport journalier en glucides pour l'exercice et la récupération chez le sportif DT1 de haut niveau

Charge de travail	Apport recommandé en glucides en g/kg de poids corporel/jour
Entraînement très léger (intensité faible ou exercice d'adresse)	3 à 5
Exercice d'intensité modérée 1 h/jour	5 à 7
Exercice d'intensité modérée à élevée Pendant 1 à 3 h/jour	7 à 10
Exercice d'intensité modérée à élevée Pendant plus de 4-5 h/jour	≥ 10-12

Le tableau 13 illustre l'apport recommandé en glucides journalier selon l'intensité de l'exercice prévu et sa durée. Il existe également des recommandations pour optimiser ses réserves en glycogènes selon l'exercice prévu et son intensité disponible sur le site de la SDF.

L'apport régulier de glucides est recommandé afin d'éviter une concentration en insuline trop importante qui pourrait être délétère pour les performances du sportif, et respecter une distance de 3-4h avant l'activité physique est préférable.

De plus la compétition engendre un stress, qui peut déboucher sur une augmentation de la glycémie : cette hyperglycémie ne va pas nécessiter d'adaptation de la dose d'insuline. Au cours de la compétition, l'apport en glucides recommandé est d'au moins 15g toutes les 30 minutes, sans dépasser les 60g/h.

L'hydratation est essentielle chez le sportif, d'autant plus que l'AP est intense et longue avec une perte hydrique et en électrolyte importante. L'apport recommandé est de 0,1 à 0,2 litre/25 min, soit 150 à 300 ml d'eau non glacée toutes les 15 à 30 min, à adapter selon les conditions extérieures (majorée avec la chaleur, l'altitude). Pour un effort de longue durée (>3h), un apport en sodium est recommandé.

V- CONSEILS ANNEXES

Nous pouvons donner des conseils supplémentaires à ceux énoncés précédemment :

- ✚ Les pieds des diabétiques peuvent être sujets à des lésions qu'ils ne ressentiront pas du fait de la neuropathie, il faut donc qu'ils contrôlent régulièrement l'état de leurs pieds.
- ✚ Il faut penser à la chaleur environnementale avant l'entraînement pour l'injection d'insuline, mais aussi après (douche, sauna) qui peut augmenter le rythme cardiaque et diminuer la glycémie.
- ✚ Pour les patients présentant une rétinopathie proliférante traitée, l'activité physique ne doit pas être interdite, il faudra conseiller des activités physiques adaptés : pas de sports de contact violents, et préférer la natation par exemple.

CHAPITRE 5 : FICHE CONSEIL POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Conseiller le sportif diabétique de type 1

Les valeurs normales de la glycémie varient entre 70 et 100mg/dl.

Le principal risque chez le diabétique débutant une activité physique (AP) est l'hypoglycémie.

Le sportif et son entourage doivent reconnaître les signes d'une hypoglycémie pour la prendre en charge rapidement (pâleur, sueurs, nervosité, faim, palpitations, tremblements, vision trouble).

En cas d'hyperglycémie avant l'exercice : Vérifier l'acétonémie, et procéder à des injections d'analogues rapide (environ 0,05UI/kg) tant que la cétonémie > 0,5mmol/L.

Penser à la chaleur environnementale pouvant augmenter l'absorption de l'insuline, mais aussi à la chaleur des douches/ saunas après l'AP pouvant augmenter le rythme cardiaque et faire baisser la glycémie.

1

SURVEILLER LA GLYCEMIE AVANT TOUTE ACTIVITE PHYSIQUE

Glycémie mesurée avant toute activité physique (en mg/dl)



- **Moins de 70:** Activité physique interdite
- **Entre 120 et 180:** Activité physique possible
- **Entre 250 et 300:** Corriger la glycémie
- **Plus de 300:** Activité physique interdite

2

ADAPTER L'ACTIVITÉ PHYSIQUE:

150 minutes par semaine d'activité physique modérée à intense sans cumuler 2 jours de suite sans activité.

Pas de limite dans le choix de l'activité physique tant qu'ils ne présentent pas de complications vasculaires (rétinopathies, neuropathies...).



SANS OUBLIER..

Un examen minutieux des pieds est recommandé après chaque activité physique pour s'assurer de l'absence de lésions (perte de sensibilité dû à la neuropathie).

2

ADAPTER SON TRAITEMENT EN FONCTION DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

Pour une AP < 1 heure anticipée

Les recommandations suivantes restent générales et à adapter de façon individuelle ou intra-individuelle (environnement, chaleur).

Post-prandiale

Baisse de la dose d'analogue rapide de l'insuline:

- de 30 à 50% pour un exercice de faible intensité.
- de 50 à 75% pour un exercice modéré
- de 75% pour un exercice d'intensité élevée < 30 min.

A jeun

- injection multiple: pas d'adaptation.
- Traitement par pompes: Baisse de 50% du débit de base 1h avant l'AP et pendant.
- Un arrêt est possible pour les AP < 2h, avec surveillance de la glycémie

Pour une AP > 1 heure ou non anticipée

Il faudra jouer sur la ration de glucides pour viser une glycémie > à 180mg/dl, et ajuster l'insuline basal et prandiale au cas par cas pour une AP > 1h.

3

ADAPTER SON ALIMENTATION



150 à 200ml d'eau recommandés toutes les 15 minutes.



En cas d'hypoglycémie après un exercice: prendre un mini-bolus d'insuline associé à une prise de glucides



En cas d'hyperglycémie après une compétition intensive, il est possible de remettre le débit de base 30 min à 1h avant la fin de l'exercice



Exercice prévu

Prendre un repas mixte glucides/proteines 3 à 4h avant l'exercice, sans diminuer l'insuline, pour remplir les réserves de glycogène.

Prendre une boisson sucrée 1h avant l'exercice (1 à 2g/kg de poids corporelle), associé à ½ doses d'insuline.

Prendre un encas de 15 à 20g de glucides lents quand la glycémie se situe entre 120 et 180 mg/dl.



Exercice imprévu

L'expérience personnelle et le type d'activité physique vont conditionner la quantité de glucides à consommer.

La dose recommandée est de 1 à 1,5g/kg/heure, avec un contrôle de la glycémie aussi souvent que possible.



La prise de glucides post-exercice est préférable pour un exercice de courte durée, tandis qu'elle est recommandée tout au long d'une de longue durée.



Conseiller le sportif diabétique de type 2

Les valeurs normales de la glycémie varient entre 70 et 100mg/dl.

Le principal risque chez le diabétique débutant une activité physique (AP) est l'hypoglycémie.

Le sportif et son entourage doivent reconnaître les signes d'une hypoglycémie pour la prendre en charge rapidement (pâleur, sueurs, nervosité, faim, palpitations, tremblements, vision trouble).

En cas d'hyperglycémie avant l'exercice : Vérifier l'acétonémie, et procéder à des injections d'analogues rapide (environ 0,05UI/kg) tant que la cétonémie > 0,5mmol/L.

Penser à la chaleur environnementale pouvant augmenter l'absorption de l'insuline, mais aussi à la chaleur des douches/ saunas après l'AP pouvant augmenter le rythme cardiaque et faire baisser la glycémie.

1

SURVEILLER LA GLYCEMIE AVANT TOUTE ACTIVITE PHYSIQUE

Glycémie mesurée avant toute activité physique (en mg/dl)



- **Moins de 70**: Activité physique interdite
- **Entre 120 et 180**: Activité physique possible
- **Entre 250 et 300**: Corriger la glycémie
- **Plus de 300**: Activité physique interdite

2

ADAPTER L'ACTIVITÉ PHYSIQUE:

Exercices en endurance aérobie recommandés (150 min/ semaine sur 3 jours non consécutifs) à une intensité modérée (40 à 60% de VO₂ max).

Exercices contre résistance à rajouter au moins 2 jours/ semaine à une intensité modérée (50% de VO₂ max) à élevée (75% de VO₂ max) en faisant travailler les principaux groupes musculaires avec au moins 5 à 10 exercices incluant 3 séries de 10 répétitions.



SANS OUBLIER..

Un examen minutieux des pieds est recommandé après chaque activité physique pour s'assurer de l'absence de lésions (perte de sensibilité dû à la neuropathie).



3

ADAPTER SON TRAITEMENT EN FONCTION DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

Pour une AP < 1 heure anticipée
Les recommandations suivantes restent générales et à adapter de façon individuelle ou intra-individuelle (environnement, chaleur).



Pour une AP > 1 heure ou non anticipée
Il faudra jouer sur la ration de glucides pour viser une glycémie > à 180mg/dl, et ajuster l'insuline basal et prandiale au cas pas cas pour une AP > 1h..
Pour les patients traités par antidiabétique oral hypoglycémiant (glinides et sulfamides): diminution ou suppression de la dose possible pour une AP > 1 heure.

4

ADAPTER SON ALIMENTATION :



150 à 200ml d'eau recommandés toutes les 15 minutes.



En cas d'hypoglycémie après un exercice: prendre un mini-bolus d'insuline associé à une prise de glucides



En cas d'hyperglycémie après une compétition intensive, il est possible de remettre le débit de base 30 min à 1h avant la fin de l'exercice



Exercice prévu

Chez le patient ayant déjà adapté son traitement, la prise de glucides n'est pas obligatoire.

Néanmoins, il faudra surveiller sa glycémie une fois par heure et prendre une collation de 15-20g de glucides si la glycémie est trop basse.



Exercice imprévu

Le patient n'aura pas pu adapter son traitement.

Il faudra donc surveiller sa glycémie au moins une fois par heure et prendre une collation de glucides jusqu'au retour à une glycémie convenable.

Cas particulier: le sportif de haut niveau diabétique de type 1

Risque d'acétonémie:

- Pouvoir arrêter la compétition n'importe quand
- Ou ne pas la débiter si une acétonémie détectée juste avant

Récupération:

Reconstitution du stock de Glycogène nécessaire

1/2h après l'exercice:

1 à 1,5g de Glucide/kg de poids corporel

+

0,3g de protéines /kg de poids corporel

Sinon:

Adapter le repas suivant en:

- Diminuant la dose d'insuline prandiale
- Majorant la prise de glucides
- Diminuant l'insuline basale (afin d'éviter l'hypoglycémie nocturne)

Les réserves en Glycogène se remplissent plus vite après un exercice de forte intensité (supérieur à 70% VO₂ max) ayant utilisé tout le stock de Glycogène

1

SPECIFICITES DU SPORTIF DE HAUT NIVEAU DIABETIQUE DE TYPE 1

STRESS PHYSIQUE ET MENTAL

ENTRAINEMENT QUOTIDIEN NECESSAIRE

AUGMENTATION DU STOCK GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE EN JOUANT SUR LA PRISE DE GLUCIDES ET SUR L'EXERCICE

Risque d'hypoglycémie avant l'entraînement quotidien

Dysfonctionnement du système contre-régulation de hypoglycémie

Diabète de longue durée (neuropathie autonome)

2

OBJECTIFS GLYCEMIQUE

- Variations de la glycémie dues à l'exercice, beaucoup plus importantes que le sportif diabétique amateur
- Contrôle de la glycémie 1h avant la compétition et toutes les heures pendant la compétition



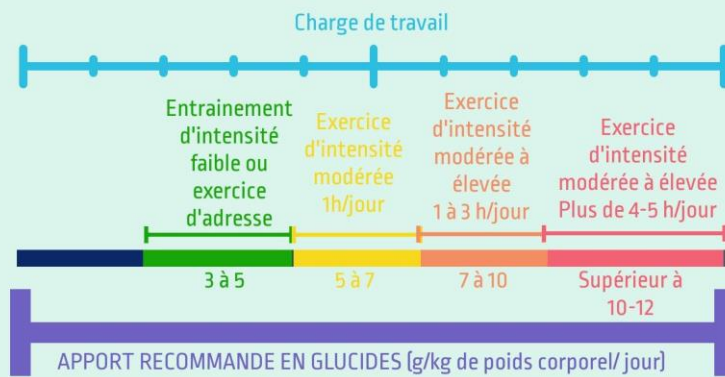
Les activités aérobies sont hypoglycémiantes



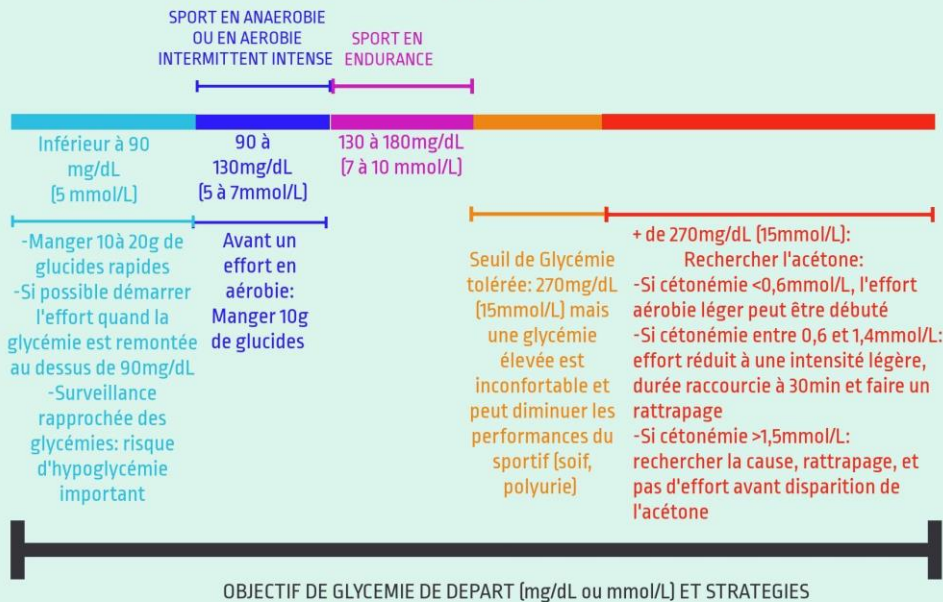
Les activités intenses (+ de 70% VO₂ max) de courtes durées sont hyperglycémiantes car anaérobies

- Adaptation nécessaire de la dose d'insuline et de la prise de glucose selon l'intensité de l'activité

ADAPTATION DE L'APPORT EN GLUCIDES EN FONCTION DE LA CHARGE DE TRAVAIL:



OBJECTIFS DE GLYCEMIE DE DEPART ET STRATEGIES EN FONCTION DU TYPE DE SPORT



3 ADAPTATION DE L'ALIMENTATION



Apport régulier de glucides recommandé afin d'éviter un pic d'insuline qui pourrait être handicapant pour les performances du sportif



Une durée de 3-4h entre le repas et le début de l'exercice physique est recommandée



Apport glucidique recommandé pendant la compétition:: 15g de glucides toutes les 30 minutes sans dépasser 60g par heure



300mL d'eau non glacée toutes les 15 à 30 min (à adapter en fonction de l'environnement)
Pour des efforts de longue durée (supérieurs à 3 heures) un ajout de sodium est recommandé pour compenser les pertes sudorales

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Monnier et C. Fumat, *Diabétologie 2eme edition*, 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2014.
- [2] « Diabète de type 1 : le rôle du thymus n'est pas celui que l'on croyait ! », *Salle de presse / Inserm*, févr. 15, 2018. <https://presse.inserm.fr/diabete-de-type-1-le-role-du-thymus-nest-pas-celui-que-lon-croyait/30621/> (consulté le févr. 28, 2019).
- [3] « FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant ». <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.22.2.html> (consulté le janv. 02, 2019).
- [4] « Le diabète de type 1: de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique.pdf ». Consulté le: déc. 30, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/196153/1/abdjcpgenetique.pdf>.
- [5] M. Tenenbaum, A. Bonnefond, P. Froguel, et A. Abderrahmani, « Physiopathologie du diabète », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2018, n° 502, p. 26-32, mai 2018, doi: 10.1016/S1773-035X(18)30145-X.
- [6] A. Hänninen *et al.*, « Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice », *Gut*, vol. 67, n° 8, p. 1445-1453, août 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2017-314508.
- [7] A. Grimaldi, « Diagnostic du diabète », [//www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-49753/](http://www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-49753/), juill. 2012, Consulté le: janv. 03, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/693732/>.
- [8] « Diagnostic du diabète ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diagnostic/diagnostic-diabete> (consulté le févr. 28, 2019).
- [9] O. Gaillard, « L'insuline », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 15, n° 2, p. 91-93, mars 2000, doi: 10.1016/S0923-2532(00)89073-0.
- [10] S. Faure, « Insulines », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 51, n° 512, p. 49-54, janv. 2012, doi: 10.1016/S0515-3700(12)71130-8.
- [11] B. Vialettes et D. Raccach, *Les analogues de l'insuline*. Montrouge: J. Libbey Eurotext, 2006.
- [12] B. Cariou, « Insuline dégludec : mode d'action et profil pharmacocinétique », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 7, n° 3, p. 263-267, juin 2013, doi: 10.1016/S1957-2557(13)70565-0.
- [13] R. W. Beck *et al.*, « Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 317, n° 4, p. 371-378, 24 2017, doi: 10.1001/jama.2016.19975.
- [14] J.-J. Altman, R. Ducloux, et L. Lévy-Dutel, *Le grand livre du diabète*. Paris: Eyrolles, 2012.

- [15] G. Slama, *Mieux vivre avec un diabète*, 3^e édition revue, corrigée et complétée. Paris: Odile Jacob, 2018.
- [16] « Microneedle pill takes the sting out of insulin », *Harvard Gazette*, févr. 07, 2019. <https://news.harvard.edu/gazette/story/2019/02/microneedle-pill-takes-the-sting-out-of-insulin/> (consulté le févr. 27, 2019).
- [17] D. Simon, « Données épidémiologiques sur le diabète de type 2 », p. 2.
- [18] A. Fagot-Campagna, I. Romon, S. Fosse, et C. Roudier, « Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique », 978-2-11-099234-5, nov. 2010. Consulté le: janv. 17, 2019. [En ligne]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=450.
- [19] J. Henquin et P. Gilon, « Le contrôle de la sécrétion d'insuline par le glucose: signaux déclenchants et amplificateurs », *médecine/sciences*, vol. 11, n° 9, p. 1235, 1995, doi: 10.4267/10608/2443.
- [20] P.-J. Guillausseau *et al.*, « Place respective de l'insulinorésistance et de l'insulinopénie dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 2, p. S137-S141, déc. 2008, doi: 10.1016/S1957-2557(08)70613-8.
- [21] S. Cauchi, « Insulinorésistance et distribution de la masse grasse dans le développement du diabète de type 2 », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 9, n° 4, Supplement 1, p. 42-43, juin 2015, doi: 10.1016/S1957-2557(15)30174-7.
- [22] C. Magnan, « Lipotoxicité et insulinorésistance », *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 20, n° 2, p. 108-113, juin 2006, doi: 10.1016/j.nupar.2006.04.006.
- [23] H. Dal Gobbo et C. Bétry, « L'actualité de l'indice glycémique », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 12, n° 5, p. 418-422, sept. 2018, doi: 10.1016/S1957-2557(18)30116-0.
- [24] S. Faure, « La metformine, antidiabétique de référence », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 56, n° 571, Supplement, p. 1-5, déc. 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.018.
- [25] M. Foretz et B. Viollet, « Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2 », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 3, n° 1, p. 48-54, janv. 2009, doi: 10.1016/S1957-2557(09)70104-X.
- [26] S. Faure, « Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 56, n° 571, Supplement, p. 7-11, déc. 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.019.
- [27] S. Faure, « Les inhibiteurs des alpha-glucosidases », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 56, n° 571, Supplement, p. 18-20, déc. 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.021.
- [28] S. Faure, « Les incrétines », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 56, n° 571, Supplement, p. 13-17, déc. 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.020.
- [29] B. Bauduceau *et al.*, « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2 », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 13, n° 2, p. 195-209, mars 2019, doi: 10.1016/S1957-2557(19)30056-2.

- [30] A.-J. Scheen, « Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2 », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 12, n° 1, p. 22- 30, févr. 2018, doi: 10.1016/S1957-2557(18)30005-1.
- [31] L. Monnier et C. Colette, *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2014.
- [32] J.-C. Orban et C. Ichai, « Complications métaboliques aiguës du diabète », [//www.em-premium.com/data/revues/16240693/00170008/0800234X/](http://www.em-premium.com/data/revues/16240693/00170008/0800234X/), déc. 2008, Consulté le: mars 27, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/194003/>.
- [33] A. Grimaldi, *Traité de diabétologie*, 2e édition. Paris: Flammarion médecine-sciences, 2009.
- [34] J. Young, *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*, 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2016.
- [35] J.-L. Wémeau, B. Vialettes, J.-L. Schlienger, et A.-C. Rolling, *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, DL 2014, 2014.
- [36] L. Monnier et C. Fumat, *Diabétologie*, 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2019.
- [37] A. Hartemann-Heurtier, A. Grimaldi, F. Andreelli, F. Bosquet, et O. Bourron, *Guide pratique du diabète*, 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2013.
- [38] L. Monnier et C. Fumat, *Diabétologie*, 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2019.
- [39] « Activite-physique-des-personnes-atteintes-dun-diabete-en-France-du-rejet-de-la-pratique-a-sa-promotion-par-les-associations-de-patients.pdf ». Consulté le: juill. 07, 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Claire_Perrin2/publication/271522913_Activite_physique_des_personnes_atteintes_d'un_diabete_en_France_du_rejet_de_la_pratique_a_sa_promotion_par_les_associations_de_patients/links/54cb5f530cf26a838e4cc1e5/Activite-physique-des-personnes-atteintes-dun-diabete-en-France-du-rejet-de-la-pratique-a-sa-promotion-par-les-associations-de-patients.pdf.
- [40] W. L. Kenney *et al.*, *Physiologie du sport et de l'exercice*, 6e édition. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur, 2017.
- [41] N. A. Campbell *et al.*, *Biologie*, 9e édition. Montréal Paris [etc.] [Saint-Laurent (Québec)]: Pearson Éd. du Renouveau pédagogique-Pearson, 2011.
- [42] É. Larger et P. Ferré, « Physiologie du métabolisme énergétique », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 10, n° 6, p. 560-567, oct. 2016, doi: 10.1016/S1957-2557(16)30170-5.
- [43] F. A, « Insulinorésistance et glucagon », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 10, n° 8, p. 749, déc. 2016, doi: 10.1016/S1957-2557(16)30216-4.
- [44] « Insulinosensibilité et lipides - EM|consulte ». <https://www.em-consulte.com/en/article/80000> (consulté le mai 10, 2020).
- [45] G. Kraft et A. D. Cherrington, « Actions physiologiques du glucagon », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 5, n° 2, p. 122- 128, avr. 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70205-X.
- [46] A. Hajj, L. Khabbaz, C. Mourad, et C. Maroun, « Individualisation du traitement des patients

diabétiques », *Kinésithérapie, la Revue*, vol. 18, n° 195, p. 28-36, mars 2018, doi: 10.1016/j.kine.2017.11.011.

[47] Haute autorité de santé, « Guide de promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé chez les adultes. » juill. 2019, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_vf.pdf.

[48] M. Duclos *et al.*, « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur l'activité physique chez les patients avec un diabète de type 1 », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 13, n° 6, p. 483-535, oct. 2019, doi: 10.1016/S1957-2557(19)30168-3.

[49] M. Duclos *et al.*, « Activité physique et diabète de type 2: Référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011 », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 6, n° 1, p. 80-96, févr. 2012, doi: 10.1016/S1957-2557(12)70366-8.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.