



HAL
open science

Guérir le diabète de type 2 par l'alimentation

Camille Couderc

► **To cite this version:**

Camille Couderc. Guérir le diabète de type 2 par l'alimentation. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03555432

HAL Id: dumas-03555432

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555432>

Submitted on 3 Feb 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 DÉCEMBRE 2021 À 17H00

PAR

Mlle Camille COUDERC

Né(e) le 15/09/1996 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

GUÉRIR LE DIABÈTE DE TYPE 2 PAR L'ALIMENTATION

JURY :

Président : Pr Aurélie LEROYER

Membres : Dr Claire CÉRINI Directrice de thèse

Dr Edwige TELLIER

Dr Anne MESPLEDE

Dr Nicolas ROMA

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, 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
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : 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 COSMETOLOGIE	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
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

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

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

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	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 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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

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. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, 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 M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	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 PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	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.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

« 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. »

Remerciements

Je remercie le Dr Claire CÉRINI d'avoir accepté d'être mon maître de thèse, de m'avoir dirigé, accompagnée et soutenue tout au long de la rédaction. Merci pour votre disponibilité et votre sympathie.

Je remercie également le Pr Aurélie LEROYER et le Dr Edwige TELLIER pour leur présence dans mon jury de thèse. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Un grand merci à Anne MESPLEDE et Nicolas ROMA d'avoir accepté une stagiaire marseillaise à Hossegor. Merci de m'avoir encadré et formé pendant 6 mois de stage. Je suis ravie d'avoir pu travailler à vos côtés, accompagné d'une super équipe à la Pharmacie du Trinquet.

Un immense merci mes parents, pour m'avoir infiniment soutenu durant toutes ces années d'études. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci d'avoir toujours été présents depuis 25 ans !

Merci à mes frères, Pierre et Mathis, de m'avoir encouragé tout au long de mes études. Merci d'être venus chaque vendredi soir pendant ma première année pour manger à Vapiano.

À mes grands-pères pour m'avoir inspiré cette thèse.

Un grand merci à ma binôme Émilie, une véritable amie, qui a toujours été à mes côtés depuis nos débuts à Modulo Prépa ! Ensemble du début à la fin !

Je remercie mes futures consœurs Marion, Morgane, Lysis, Laurie, Laura et Inès, pour toutes ces belles années. De vraies amies en dehors des études, certaines puis la maternelle !

Merci à tous mes amis de La Ciotat et d'Hossegor, que je connais depuis plus ou moins longtemps, mais dont la présence m'est très chère !

Merci à tous les pharmaciens et préparateurs avec qui j'ai pu travailler, qui m'ont amené là où je suis.

Et enfin, merci à tous mes proches pour leur soutien.

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	8
Liste des figures	10
Liste des tableaux	12
Introduction	13
Partie 1 : Le diabète de type II	14
I. Généralités	14
1. Qu'est-ce que le diabète ?.....	14
2. Épidémiologie.....	15
3. Coût des soins du diabète	16
4. Facteurs de risques.....	16
II. Physiopathologie	17
1. Facteurs génétiques et épigénétiques.....	18
2. Troubles métaboliques.....	18
a) Anomalies de l'insulinosécrétion	19
b) Insulinorésistance, glucotoxicité et lipotoxicité	20
3. Facteurs environnementaux	22
III. Signes cliniques, dépistage et diagnostic	23
1. Signes cliniques	23
2. Dépistage et diagnostic	24
a) Le dépistage.....	24
b) Le diagnostic	24
IV. Traitements et prise en charge	25
1. Principes généraux	25
2. Surveillance glycémique.....	26
a) Surveillance de l'HbA1c	26
b) Autosurveillance glycémique	27
3. Règles hygiéno-diététiques.....	27
4. Traitements antidiabétiques	28
V. Évolution et complications	31
1. Évolution	31
2. La physiopathologie des complications.....	31
3. Les complications métaboliques aiguës	32
a) Hypoglycémies.....	33
b) Acidocétose	34
c) Coma hyperosmolaire	35
d) Acidose lactique	37
4. Les complications chroniques	38
a) Rétinopathie diabétique.....	39
b) Néphropathie diabétique	40
c) Neuropathie diabétique	41
d) Complications vasculaires : macroangiopathie diabétique	42
e) Pied diabétique	44

f) Autres complications	45
Partie 2 : L'alimentation	47
I. Généralités.....	47
1. Qu'est-ce que l'alimentation ?.....	47
2. Épidémiologie et histoire	47
3. Alimentation et santé publique	49
a) Programme National de l'Alimentation et de la Nutrition (PNAN)	49
b) Programme National pour l'Alimentation (PNA 3)	51
c) Programme National Nutrition Santé (PNNS)	52
II. L'alimentation équilibrée	53
1. Qu'est-ce qu'une alimentation équilibrée ?.....	53
2. Besoins nutritionnels	58
3. Comportement et signaux alimentaires	61
4. Séquence comportementale	63
III. Diabète, alimentation et activité physique.....	63
1. Enquête alimentaire	64
2. Diabète et alimentation	65
3. Diabète et activité physique	67
Partie 3 : Rôle de l'alimentation dans la réversion du diabète de type 2.....	71
I. Échec de la prévention et de la gestion du diabète de type 2.....	71
1. Limites des directives actuelles	71
2. Échec du protocole de lutte contre le diabète de type 2	72
3. Arrêter l'épidémie	74
II. Étude 1 : Régime hypocalorique et 6 mois de stabilité pondérale dans le diabète de type 2, changements physiopathologiques	76
1. But général	76
2. Clinique des patients recrutés	77
3. Régime alimentaire et protocole expérimental	77
4. Résultats et conclusion	79
III. Étude 2 : Rémission du diabète de type 2 nécessite une diminution de la teneur en graisse du foie et du pancréas mais dépend de la capacité de récupération cellulaire	88
1. But général	88
2. Clinique des patients recrutés et protocole	88
3. Résultats et conclusion	90
Conclusion	96
Bibliographie.....	97

Liste des figures

Figure 1 : Histoire naturelle du diabète de type II (8)	17
Figure 2 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type II (80% des cas (9))... 19	19
Figure 3 : Schéma de la sécrétion naturelle de l'insuline par le pancréas (10)	19
Figure 4 : Insulinorésistance hépatique et périphérique (9)	21
Figure 5 : Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète (12) 32	32
Figure 6 : Origine des plaies du pied diabétique (5)	44
Figure 7 : le Nutri-Score (22)	50
Figure 8 : La pyramide alimentaire (27)	57
Figure 9 : Calcul des ANC pour la population (29)	59
Figure 10 : Équivalence temps et activité physique (37)	69
Figure 11 : Progression du diabète entre 20 et 79 ans, en millions de sujets (41)	72
Figure 12 : Variations de la glycémie à jeun (A), de l'HbA1c (B) et du poids (C) au cours de l'étude chez les répondeurs (●) et chez les non-répondeurs (Δ) (45)	81
Figure 13 : Insulinorésistance hépatique chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées). (45).....	83
Figure 14 : Teneur en triglycérides hépatiques chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées) (45).....	83
Figure 15 : Production hépatique de triglycérides chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées) (45).....	84
Figure 16 : Modification de la réponse insulinique de première phase (A) et de la teneur en triglycérides pancréatiques (B) chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées) (45) 85	85
Figure 17 : Randomisation de l'étude et taille de l'échantillon (50).....	89
Figure 18 : Protocole d'étude (50)	89
Figure 19 : Modifications du poids (A), de la glycémie à jeun (B) et de l'HbA1c (C) au sein du groupe d'étude à J0, après la perte de poids (5mois) et à 12 mois. Les répondeurs sont représentés par une ligne continue ; les non-répondeurs une ligne en pointillés ; le groupe contrôle par une ligne grise (50).....	90

Figure 20 : Modification de la graisse hépatique. Les répondeurs sont représentés par une ligne continue ; les non-répondeurs une ligne en pointillés ; le groupe contrôle par une ligne grise. (50)..... 91

Figure 21 : Modification de la graisse intra-pancréatique. Les répondeurs sont représentés par une ligne continue ; les non-répondeurs une ligne en pointillés ; le groupe contrôle par une ligne grise. (50)..... 93

Liste des tableaux

Tableau 1: traitements antidiabétiques (4)(5)(15) (cours B. Guillet 13/11/17 L3 pharmacie).	30
Tableau 3 : Résultats de l'étude du docteur Ancel Keys.....	55
Tableau 4 : Les besoins en macronutriments de l'adulte (cours S. Poitevin 05/10/17 L3 pharmacie)	60
Tableau 5 : Données anthropométriques et métaboliques à jeun chez les répondeurs et les non-répondeurs au départ, après le VLCD et le retour à l'alimentation isocalorique, et après 6 mois de maintien du poids (45)	82

Introduction

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique en pleine croissance, située au 5^{ème} rang des causes de mortalité. Le diabète touche 463 millions de personnes dans le monde dont 90% sont diabétiques de type 2. Le remboursement par l'assurance maladie des traitements pharmacologiques des personnes diabétiques était estimé à 12,5 milliards d'euros en 2007.

La première partie de cette thèse s'intéresse au diabète de type 2 de façon générale. Elle traite l'épidémiologie, le coût des soins, la physiopathologie, l'évolution et les complications de la maladie ainsi que les traitements antidiabétiques.

Les facteurs favorisant la survenue du diabète de type 2 sont la génétique, l'alimentation déséquilibrée, le manque d'activité physique et le surpoids. Les directives actuelles dans la prévention et la gestion du diabète de type 2 ne permettent pas de prévenir l'apparition de la maladie, ni de stopper sa progression à long terme ou bien de guérir le diabète.

La seconde partie est centrée sur l'alimentation ; son rôle dans la santé et l'équilibre alimentaire. L'alimentation joue un rôle essentiel sur notre santé et permet entre autres de lutter contre le diabète de type 2.

La dernière partie relie les deux premières et étudie le rôle de l'alimentation dans la réversion du diabète de type 2, en s'appuyant sur deux études récentes.

Partie 1 : Le diabète de type II

I. Généralités

1. Qu'est-ce que le diabète ?

Le diabète (1) est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline produite. L'insuline est une hormone qui permet de réguler la concentration du taux de glucose dans le sang. Un diabète non contrôlé est à l'origine d'une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire d'une concentration accrue de glucose dans le sang.

Le diabète de type I se caractérise par un défaut de production d'insuline. Plus de 90% des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sont détruites. Ce sont ces cellules qui synthétisent l'insuline au sein de l'organisme.

Le diabète de type II résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il représente la majorité des cas de diabète. C'est une maladie longtemps asymptomatique, qui survient chez les sujets généralement en surpoids, de plus de 40 ans et / ou qui ont des antécédents familiaux de la maladie.

Le diabète se définit de façon purement biologique par une élévation de la glycémie au-delà des valeurs normales.

Une glycémie normale à jeun est comprise entre 0,7 et 1,0 g/L.

En postprandiale elle doit être inférieure à 1,40 g/L.

Le diabète se définit par l'une des situations suivantes :

- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L
- Signes cliniques d'hyperglycémie et glycémie à tout moment de la journée supérieure ou égale à 2 g/L

- Glycémie à la deuxième heure d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO : solution sucrée dont la charge en glucose est de 75g dans 200 ml d'eau selon les recommandations de l'OMS) supérieure ou égale à 2 g/L.

(cours E. Tellier, Diabète, L3 pharmacie)

2. Épidémiologie

Le diabète de type II est une maladie fréquente. Le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014 (1). Près de la moitié des décès attribuables à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans (2).

Le diabète de type 2 représente 80 à 90% des diabètes. L'augmentation de la prévalence (mesure du nombre de cas atteints de la maladie dans une population à un moment donné) du diabète en France concerne très majoritairement le diabète de type 2 (3). L'augmentation de la prévalence est due à l'augmentation de l'espérance de vie des sujets diabétiques et à l'augmentation de l'incidence du diabète (4).

A un âge identique, la prévalence du diabète est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. La prévalence augmente avec l'âge. Il y a un pic entre 80 et 84 ans chez les femmes et entre 70 et 79 ans chez les hommes. Entre 70 et 84 ans, plus de 1 homme sur 5 était diabétique en 2015 (4).

Le diabète est une maladie grave puisqu'elle est située au 5^{ème} rang des causes de mortalité. C'est la 1^{ère} cause d'insuffisance rénale chronique terminale, la 1^{ère} cause de cécité avant 65 ans et la 1^{ère} cause d'amputation non traumatique en France (5).

Le diabète a des conséquences dramatiques sur la santé. Au fur et à mesure du temps, le diabète peut entraîner des lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses.

3. Coût des soins du diabète

La Haute Autorité de Santé (HAS) a mené une étude sur les coûts des soins du diabète. Les données sont issues de l'Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques (ENTRED). L'étude de ces coûts porte sur le remboursement des soins ambulatoires et des soins hospitaliers. Les soins ambulatoires comprennent les honoraires médicaux, la kinésithérapie, les soins infirmiers, la biologie, la pharmacie, les dispositifs médicaux, les transports et d'autres dépenses de médecine de ville.

En 2007, pour tous les patients diabétiques confondus, le remboursement moyen annuel était estimé à 5 300 euros par personne. Le montant des remboursements augmente avec l'âge et il peut atteindre 8 700 euros chez les personnes âgées de plus de 85 ans. Ainsi, le montant total extrapolé à tous les régimes de l'assurance maladie et à la France entière des remboursements aux personnes diabétiques traitées pharmacologiquement était estimé à 12,5 milliards d'euros en 2007.

Le nombre de prescription est croissant. Les patients sont traités en monothérapie, bithérapie, trithérapie puis par de l'insuline. Les patients ont un traitement à vie. En effet, la maladie évolue, les posologies sont modifiées et adaptées. Les molécules sont changées et/ou associées, ce qui en fin de compte augmente le nombre de médicaments et par conséquent les dépenses de santé liées au diabète. L'étude prend également en compte les pathologies associées, 75% des patients ont un traitement antihypertenseur, 59% un traitement hypolipémiant et 40% un traitement antithrombotique (6).

4. Facteurs de risques

Nous pouvons également prendre en compte les résultats issus de l'étude ENTRED pour mettre en avant les principaux facteurs de risque. En effet, cette étude permet de montrer les caractéristiques des patients diabétiques.

Le premier facteur de risque est l'âge de survenue et l'ancienneté du diabète lors de sa découverte. Dans cette étude, les patients traités ont en moyenne 65 ans. L'ancienneté de la maladie lors de la découverte est de 11 ans pour 67% des diabétiques.

Le second facteur de risque est l'obésité ou le surpoids. L'étude se base sur la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC) qui prend en compte la taille et le poids des individus. L'IMC permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants (7). 39% des diabétiques ont un IMC compris entre 25 et 29 kg/m² (surpoids) et 41% ont un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (obésité).

Le troisième facteur de risque est l'antécédent familial. En effet, le mode de transmission reste inconnu mais l'influence génétique est très forte (5).

II. Physiopathologie

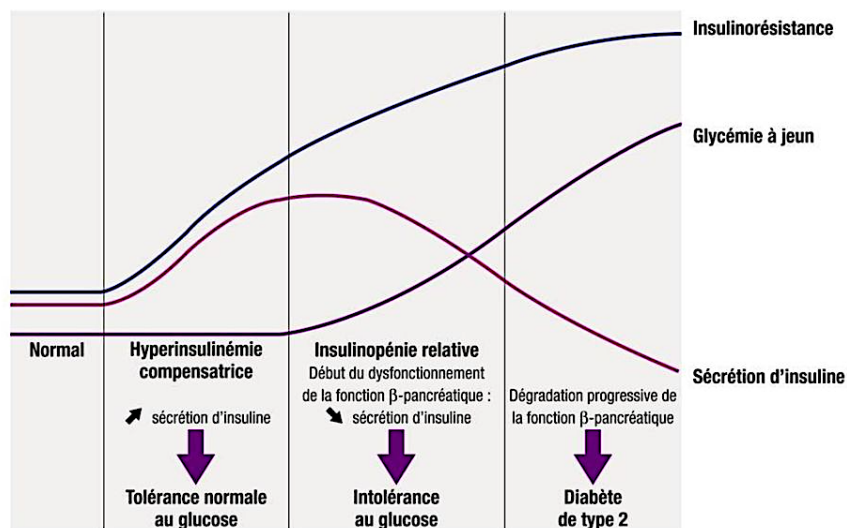


Figure 1 : Histoire naturelle du diabète de type II (8)

La physiopathologie du diabète de type II est représentée par la figure 1. Les deux mécanismes que l'on retrouve principalement sont l'insulinorésistance et l'altération de la sécrétion d'insuline.

1. Facteurs génétiques et épigénétiques

Les modes de transmission sont relativement inconnus. Cependant, on retrouve une très forte influence génétique. Les recherches commencent à détecter quelques gènes, on peut dire qu'il s'agit certainement d'une maladie polygénique (5).

La composante héréditaire génétique du diabète de type II est moins importante que dans le diabète de type I. L'hérédité prend en compte une grande partie liée aux comportements favorisant le diabète de type II. L'alimentation et l'hygiène de vie font partie de la transmission d'une génération à l'autre (4).

Il y a des antécédents familiaux dans 50% des cas de diabète de type II.

Nous pouvons nous intéresser à la fréquence estimée du diabète de type II chez les apparentés de sujets diabétiques de type II (4) : elle est de 90 à 100% pour les jumeaux homozygotes, 30 à 60% lorsque les deux parents sont diabétiques et de 10 à 30% lorsqu'un seul parent l'est.

2. Troubles métaboliques

La physiopathologie des troubles métaboliques diabète de type II est illustrée par la figure 2. Ce trouble métabolique comprend les anomalies de l'insulinosécrétion, de l'insulinorésistance, de la glucotoxicité, la lipotoxicité et des facteurs environnementaux.

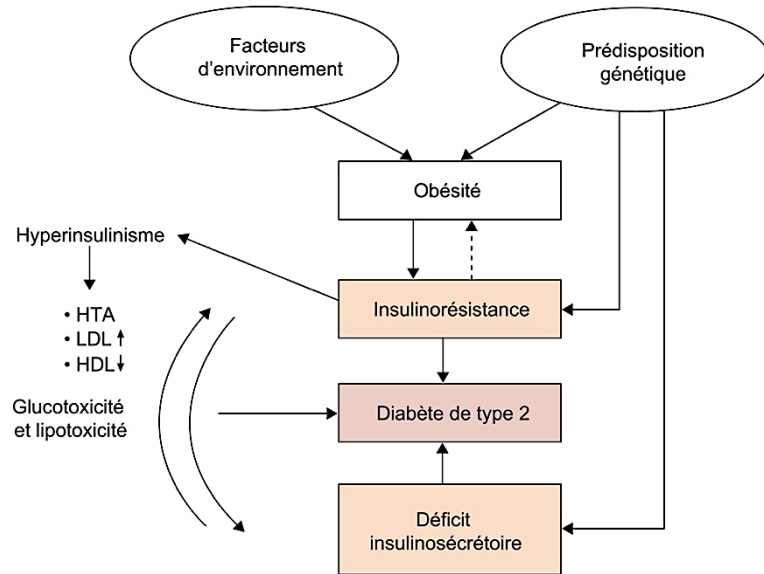


Figure 2 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type II (80% des cas (9)).

a) Anomalies de l'insulinosécrétion

La sécrétion de l'insuline se fait dans le pancréas grâce aux cellules β . Physiologiquement, lorsque l'on mange l'organisme libère un bolus d'insuline pour faire rentrer dans nos cellules le sucre que l'on a ingéré (figure 3). L'organisme sécrète également un niveau d'insuline basal de façon pulsatile toutes les 10 à 15 minutes.

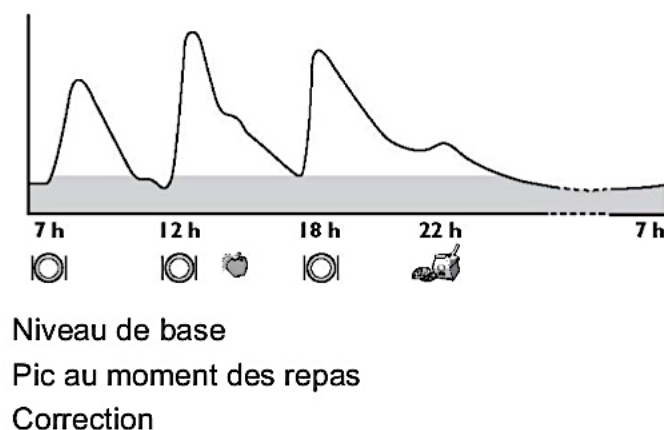


Figure 3 : Schéma de la sécrétion naturelle de l'insuline par le pancréas (10)

Le taux basal correspond aux 2/3 de la sécrétion d'insuline. Dans le cas où le pancréas ne fonctionne pas normalement, le taux d'insuline n'est plus le même, ce qui est à l'origine d'une dérégulation métabolique et d'une augmentation de la glycémie (figure 1). La sécrétion après avoir mangé est en 2 pics : un précoce et un secondaire beaucoup plus important.

Dans le diabète de type II on peut retrouver plusieurs anomalies. Tout d'abord une anomalie quantitative de la pulsativité de l'insulinosécrétion. Le taux basal va diminuer puis disparaître progressivement. Le pic précoce peut aussi diminuer. À ce jour nous ne savons pas expliquer à quoi sert ce pic précoce. On sait qu'il prédispose les cellules β à une sécrétion plus importante en insuline et on sait aussi que si ce pic diminue, on a une diminution de l'efficacité de l'insuline et de son taux de sécrétion.

(cours E. Tellier, Diabète, L3 pharmacie)

b) Insulinorésistance, glucotoxicité et lipotoxicité

L'insulinorésistance se définit par le besoin de l'organisme d'augmenter la concentration de l'insuline pour obtenir une réponse similaire à la situation physiologique, au niveau des organes cibles dont principalement le foie, le tissu adipeux et les muscles qui sont les tissus insulino-sensibles. Les mécanismes évoqués pour expliquer l'insulinorésistance ont mis en cause successivement les transporteurs de glucose, la synthèse de glycogène et l'activation de la glycogène-synthase. Cette dernière anomalie, localisée en aval du récepteur à l'insuline, représente certainement l'un des premiers mécanismes de la maladie.

Dans les muscles, l'insuline favorise l'entrée du glucose. On observe dans le cadre de l'insulinorésistance une diminution de sa captation, de son utilisation et son stockage.

Dans le tissu adipeux, l'insuline empêche la libération des acides gras. En situation pathologique, les adipocytes subissent une lipolyse excessive (figure 4) (5). L'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des acides gras libres, qui stimulent la synthèse des triglycérides et la production de glucose hépatique.

Les lipides circulants sont élevés dans le diabète de type 2 et sont un facteur déterminant de l'insulinorésistance. De nombreux travaux ont défini le rôle des acides gras libres dans le développement de l'insulinorésistance musculaire et hépatique.

Les acides gras libres diminuent la captation musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie. Les acides gras libres sont ensuite utilisés par le muscle, où ils diminuent la captation et le métabolisme du glucose, et par le pancréas, où ils altèrent l'insulinosécrétion. Ce phénomène physiopathologique est à l'origine d'une lipotoxicité.

Au niveau hépatique, l'insuline favorise le stockage et inhibe la libération du glucose. En cas d'insulinorésistance, du fait d'une moindre freinabilité de la production de glucose hépatique, le débit de glucose est inapproprié même en présence d'une hyperglycémie (figure 4).

L'insuline est présente en quantité importante mais la réponse de ses tissus est mauvaise. Cette altération de la réponse est la conséquence de l'environnement et du mode de vie ; plus particulièrement la sédentarité, l'alimentation excessive et une mauvaise qualité nutritionnelle.




Type d'insulinorésistance	Lieu	Conséquences
Insulinorésistance périphérique		- ↗ lipolyse - ↘ captage et utilisation du glucose
		- ↘ clairance des TG - ↘ captage et utilisation du glucose
Insulinorésistance hépatique		- ↗ production du glucose - ↗ synthèse des VLDL

Figure 4 : Insulinorésistance hépatique et périphérique (9)

Les taux de glucose augmentent au niveau sanguin. Cela contribue à aggraver la résistance à l'action de l'insuline et les anomalies de sa sécrétion. C'est la glucotoxicité. L'aggravation des mécanismes physiopathologiques du diabète de type II est en partie réversible par un contrôle glycémique strict prolongé (5).

Le trouble s'auto-entretient et s'aggrave. À un moment donné, les besoins en insuline du corps ne seront plus couverts par la sécrétion des cellules β et le patient se retrouve alors carence insulinique relative. Cela provoque une hyper glycémie chronique, qui lorsque les critères sont atteints aboutit au diabète (5).

3. Facteurs environnementaux

Les facteurs qui vont être associés à l'insulinorésistance sont l'obésité androïde et la sédentarité.

Tout d'abord, nous pouvons distinguer l'obésité androïde de l'obésité gynoïde. L'obésité gynoïde touche principalement les fesses, les cuisses et les hanches. L'obésité gynoïde est retrouvée chez les femmes quand le tour de taille est supérieur à 80 cm. L'obésité androïde est la présence de graisse au niveau abdominale. On peut parler d'obésité androïde chez un homme quand le tour de taille est supérieur à 94 cm. L'activité métabolique de la graisse présente au niveau abdominal est importante. Elle est par conséquent plus sujette à participer à l'insulinorésistance. Les hommes sont de ce fait plus enclins à développer du diabète de type II.

La sédentarité aggrave le diabète de type II en diminuant la captation de glucose au niveau cellulaire. Lorsqu'une personne est sédentaire, elle élimine moins de calories et donc développe son tissu adipeux. Outre cette dépense énergétique augmentée, l'activité physique permet également aux récepteurs GLUT4 du glucose d'être plus exprimés à la surface des cellules adipocytaires, musculaires et cardiaques. L'activité physique conduit de ce fait à une diminution de la glycémie via GLUT 4 alors que la sédentarité contribue à l'insulinorésistance.

III. Signes cliniques, dépistage et diagnostic

1. Signes cliniques

Le diabète de type II est fréquemment asymptomatique. On le découvre très souvent de façon fortuite ou lors de complications (5). Les signes cliniques principalement retrouvés sont secondaires à l'hyperglycémie.

L'absence de signes cliniques pendant les premiers stades de la maladie entraîne un retard de diagnostic, laissant les patients exposés au risque de développer des complications micro et macrovasculaires.

La découverte du diabète peut se révéler par les symptômes suivants :

- Polyurie
- Polydipsie
- Amaigrissement
- Prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme
- Infections récidivantes ou traînantes
- Fatigue chronique
- Diminution de l'acuité visuelle
- Impuissance

Ces signes surviennent seulement lorsque la glycémie dépasse le seuil de réabsorption rénale (1,8 g/l). Une complication de l'hyperglycémie chronique peut également révéler la maladie. Ces complications seront évoquées ensuite.

2. Dépistage et diagnostic

a) Le dépistage

Le dépistage du diabète s'effectue par une mesure de la glycémie veineuse à jeun. Lors du dépistage, le sujet est asymptomatique.

Selon les recommandations de l'Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Évaluation de la santé (ANAES) de 2003, le dépistage par la glycémie à jeun concerne :

- Tous les sujets présentant des signes cliniques évocateurs du diabète
- Tous les sujets âgés de plus de 45 ans
- Tous les sujets présentant un ou plusieurs facteurs de risques :
 - Sujets ayant des marqueurs du syndrome métabolique : excès pondéral mesuré à partir de l'IMC ; hypertension artérielle ; taux de HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l ou taux de triglycérides supérieur à 2 g/l.
 - Sujets avec des antécédents de diabète familial ; diabète gestationnel ou enfant de poids de naissance supérieur à 4kg ; diabète temporairement induit ; maladie veineuse ou rénale (4).

Si le test de dépistage est positif, un nouveau contact avec le médecin doit être réalisé et doit conduire à la prescription d'un deuxième test destiné à confirmer le diagnostic. Dans le cas où le test est négatif, il devra être répété régulièrement (tous les 1 à 3 ans en fonction du profil du patient) (8).

b) Le diagnostic

Le diagnostic du diabète est relativement simple. Deux examens peuvent être effectués. On peut regarder si le patient présente une hyperglycémie par mesure de la glycémie capillaire et veineuse à l'aide d'un lecteur de glycémie. On peut aussi réaliser un test à l'aide de bandelettes urinaires. Il permet de mettre en évidence le taux de glucose dans les urines et la présence éventuelle de corps cétoniques.

Une glucosurie importante témoigne d'une hyperglycémie chronique. Concernant la cétonurie, si elle est importante il faut rechercher une acidocétose diabétique.

Le diagnostic du diabète de type II est donc biologique mais s'appuie sur des observations cliniques effectuées en trois étapes :

1. Tout d'abord, l'observation du patient : les patients présentent souvent une obésité ou une surcharge pondérale. L'âge entre également en jeu, les patients ont généralement plus de 35 ans.

2. Puis, on recherche des antécédents familiaux : antécédents de diabète de type II, d'intolérance au glucose, ou de diabète gestationnel, des éléments de syndrome métabolique (hypertriglycéridémie, dyslipidémie mixte, de l'hypertension artérielle, obésité androïde) et des comorbidités liées à l'insulinorésistance (syndrome des ovaires polykystiques, stéatose alcoolique non hépatique, syndrome d'apnée sur sommeil, hyperuricémie et goutte).

3. Enfin, on regarde si le patient présente des complications dégénératives du diabète, qui sont fréquentes au moment du diagnostic (5).

Pour résumer, le diagnostic du diabète de type II est de plus en plus précoce. Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou une glycémie post prandiale supérieure ou égale à 2,0 g/l constatée à deux reprises suffisent à affirmer le diabète sucré (9).

IV. Traitements et prise en charge

1. Principes généraux

Le traitement du diabète a pour but de trouver un équilibre entre la prévention des complications aiguës ou chroniques, qui seront développées ensuite, et la qualité de vie du patient.

Les objectifs du traitement sont :

- Équilibre du diabète (glycémies et hémoglobine glyquée (HbA1c))
- Recherche, traitement et prévention des complications
- Suivi multidisciplinaire au long cours et observance

Afin d'atteindre les objectifs, plusieurs moyens sont à notre disposition. La mise en place de règles hygiéno-diététiques et l'éducation du patient sont essentielles pour l'équilibre glycémique et les complications. Le dernier moyen comprend les différents traitements médicamenteux (5).

Selon les recommandations de la HAS dans le guide du parcours de soins pour le diabète de type II de l'adulte, la prise en charge se fait en 5 étapes.

1. Repérage, diagnostic et prise en charge initiale.
2. Prescription et conseils d'une activité physique adaptée.
3. Prescription et conseils diététiques adaptés.
4. Traitement par insuline.
5. Découverte d'une complication et prise en charge (10).

Les objectifs doivent être individualisés en fonction du patient. On va prendre en compte l'âge du patient, l'état cardiovasculaire, les complications du diabète ainsi que l'ancienneté du diabète.

2. Surveillance glycémique

a) Surveillance de l'HbA1c

L'hémoglobine glyquée ou HbA1c est le reflet de la glycémie. La glycémie capillaire et la glycémie à jeun sont deux marqueurs instantanés de l'état de la glycémie. L'HbA1c permet, avec un dosage sanguin, d'évaluer l'équilibre glycémique sur une période de deux à trois mois (11).

Pour la plupart des patients diabétiques de type II, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% est recommandée. Cette cible est adaptée en fonction de l'âge, des antécédents cardiovasculaires, d'une insuffisance rénale chronique et si la patiente est enceinte ou envisage de l'être (12).

La surveillance de l'HbA1c est essentielle pour suivre l'efficacité du traitement et évaluer le risque de complications du diabète à long terme. La surveillance se fait tous les 3 à 6 mois (4).

b) Autosurveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique est un outil important dans l'éducation thérapeutique du patient. Elle permet de sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et de l'exercice physique régulier. L'autosurveillance est utile au début du traitement par sulfamide hypoglycémiant ou après l'ajout d'un traitement qui peut modifier l'insulinosécrétion ou l'insulinosensibilité. Elle est également nécessaire lors d'une maladie intercurrente ou lors de la prescription d'un médicament diabétogène. L'autosurveillance glycémique est nécessaire dans le cas d'un diabète traité par insuline, pour l'adaptation des doses.

3. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques entrent en première ligne de traitement. Lorsque cela ne suffit plus, on ajoute des traitements médicamenteux. Cependant, il faut toujours poursuivre ces mesures hygiéno-diététiques. L'alimentation du diabétique sera vue en détails dans la seconde partie de la thèse. Les mesures d'hygiène de vie ont pour but de contribuer à l'équilibre métabolique, de prévenir la survenue des complications, de favoriser le suivi au long cours et l'observance.

L'activité physique fait partie des mesures d'hygiène de vie. Elle doit être évaluée et ajustée par le médecin afin de mettre en avant les bénéfiques, les risques, la motivation et fixer des objectifs. Elle doit être pratiquée avec précaution après avis médical (5).

Les intérêts de l'exercice physique sont nombreux. L'exercice physique permet une diminution de l'incidence du diabète de type 2 dans une population à risque. On remarque une amélioration de la sensibilité à l'insuline et des paramètres métaboliques. Les chiffres tensionnels à l'effort sont améliorés. Le taux de masse maigre augmente et le taux de masse grasse diminue, sans modification pondérale notable en l'absence de contrôle alimentaire associé (4).

L'activité physique permet d'obtenir un bénéfice cardiovasculaire :

- Facteur protecteur indépendant
- Diminution de la pression artérielle
- Augmentation des HDL diminution des TG et LDL
- Diminution de l'insulinorésistance et de l'insulinémie
- Effet antiplaquettaire et antithrombogène

Ces bénéfices peuvent être obtenus indépendamment de l'équilibre glycémique.

L'arrêt du tabac avec soutien à l'arrêt est recommandé. On peut notamment conseiller d'aller voir un tabacologue. Les bénéfices sont comparables à ceux de la population générale et cela permet d'éviter la progression de l'athérome (5).

4. Traitements antidiabétiques

Le traitement médicamenteux est instauré qu'après un échec des règles hygiéno-diététiques pendant 6 mois. Le traitement repose en première intention sur les antidiabétiques oraux. Ils peuvent être associés entre eux, mais jamais deux molécules d'une même classe.

Le choix du traitement repose sur les quatre critères suivants. Il faut prendre en compte l'HbA1c cible et l'écart possible par rapport à cette cible, les hypoglycémies chez les sujets à risque, la prise de poids chez les sujets obèses ou à risque de prise de poids et les injections (5).

L'objectif de cette thèse n'est pas d'établir une énumération des traitements disponibles pour le patient diabétique. Les antidiabétiques oraux classiques et les insulines seront résumés dans un tableau (tableau 1).

L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 n'est plus une option de dernier recours. C'est le traitement du déficit de l'insulinosécrétion (5). Chez un patient diabétique de type 2, un traitement comportant un antidiabétique oral associé à de l'insuline est possible.

L'insulinothérapie peut également être indiquée de façon temporaire dans 4 cas de figures :

- Accident aigu intercurrent
- Intervention chirurgicale
- Grossesse
- Contre-indication aux antidiabétiques oraux

Tableau 1: traitements antidiabétiques (4) (5) (13) (cours B. Guillet, Les antidiabétiques du diabète de type 2, L3 pharmacie)

	Insulino-sensibilisateurs	Insulino-sécréteurs			Inhibiteurs de l'absorption des glucides	
Classe thérapeutique	Biguanides 1 ^{ère} intention	Sulfamides hypoglycémiant	Glinides	Système des incrélines		Inhibiteurs des alpha-glucosidases
				Inhibiteurs DPP4	Agonistes GLP1	
Spécialités	Metformine Glucophage® Stagid®	Glibenclamide Daonil® Gliclazide Diamicon® Glimépiride Amarel®	Repaglinide Novonorm®	Sitagliptine Januvia® ou Xelevia® Vildagliptine Galvus® ou Eucreas® Saxagliptine Onglyza®	Byetta® (injectable) Victoza® (injectable)	Acarbose Glucor® Miglitol Diastabol®
Intérêt	Nécessite présence d'insuline pour agir. ↓ morbi-mortalité cardiovasculaire. Anti hyperglycémiant et non hypoglycémiant.	Efficacité sur l'insulinosécrétion ↓ sécrétion glucagon ; néoglucogénèse hépatique ↑ synthèse transporteur glucose ; lipogénèse	Utilisable chez IR Sécrétion : ponctuelle, intense, rapide, brève. ↓ glycémie postprandiale ↓ risque hypoglycémie tardive	Stimule la sécrétion d'insuline selon l'apport alimentaire (effet glucose dépendant). ↓ libération glucagon Normaliser sécrétion d'insuline sans risque d'hypoglycémie.		Action très efficace sur glycémie postprandiale
Mécanisme d'action	↓ insulino-résistance : Foie (inhibition néoglucogénèse) ; muscles (↑ sensibilité à l'insuline, utilisation périphérique du glucose) ; intestins (retarde absorption du glucose)	Stimule la sécrétion de l'insuline (nécessite présence de cellules β fonctionnelles)	Stimulent pic précoce d'insulinosécrétion (identique sulfamides)	Empêche dégradation de GLP1, lui permettent de rester plus longtemps dans le sang	Agonistes du GLP1, augmentant sa période d'action GLP1 = hormone sécrétée par l'intestin proportionnellement au contenu du repas.	Ralentissement absorption digestive des glucides
Modalité de prise	2 à 3 cp / 24h	1 prise / 24h	15-30min avt repas	Diffère si monothérapie ou association	1 injection / semaine	1 à 3 cp / 24h
Effets secondaires	Acidose lactique, troubles digestifs	Prise de poids, hypoglycémies, effet antabuse	Hypoglycémies (- sévères qu'avec sulfamides)	Troubles digestifs, infection des voies respiratoires hautes		Digestifs
Contre-indications	Grossesse, allaitement, allergies, circonstances de survenue acidose lactique (>80ans, IR, IH ; et hypoxie)	IH, IR, allergies, grossesse, allaitement, IM	Grossesse, allaitement, allergies, DT1, insuffisance hépatique sévère	Grossesse, allaitement, insuffisance hépatique ou rénale sévères		Maladie chronique intestinale, insuffisance rénale,
Interactions médicamenteuses	Pas de métabolisation = pas d'interaction avec cytochromes	Forte liaison protéique : AINS, AVK, diurétiques, alcool, miconazole, sulfamides	Gemfibrozil, association aux sulfamides.			
Conseils	Prise en milieu ou fin de repas, situations à risque où l'arrêt des biguanides est indispensable.	Hypoglycémies +++	Hypoglycémies ++			Prendre le comprimé avec la 1 ^{ère} bouchée de chaque repas

V. Évolution et complications

1. Évolution

L'évolution du diabète de type II est marquée par la survenue de complications et de comorbidités qui devront être recherchées de façon régulière.

Avec le temps l'insulinopénie s'aggrave. La dégradation est accentuée par les mécanismes de glucotoxicité et lipotoxicité. Le pronostic de la maladie dépend de la survenue de ces complications. Les complications dépendent de l'équilibre de la glycémie et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (4).

2. La physiopathologie des complications

On distingue les complications métaboliques aiguës des complications métaboliques chroniques. La physiopathologie des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires combine une agression des vaisseaux au niveau endothélial et des mécanismes cellulaires de défense et de réparation.

Plusieurs mécanismes sont impliqués et intriqués (figure 5) : production d'espèces réactives de l'oxygène, inflammation, activation des processus de réparation tissulaire, mise en jeu de voies métaboliques intracellulaires accessoires ...

Le premier mécanisme lésionnel est la glycation des protéines. Le glucose est disponible en excès dans la circulation générale. Il entre en abondance dans les cellules endothéliales grâce aux transporteurs de glucose GLUT-1. Ce transporteur est physiologiquement régulé par l'insuline. La glycation des protéines se produit alors et aboutit à la formation de produits avancés de la glycation, provoquant des lésions et augmentant la fragilité capillaire (5).

Les mécanismes antioxydants sont dépassés. L'excès de glucose sature la voie de la glycolyse au niveau de la chaîne respiratoire de la mitochondrie. La mitochondrie va alors produire des espèces oxygénées réactives (ROS) qui vont induire des lésions cellulaires irréversibles. C'est le second mécanisme lésionnel : le stress oxydant. Le déséquilibre des systèmes d'agression et de défense est à l'origine de l'inhibition des systèmes antioxydants, anti-inflammatoire, de l'activité des progéniteurs vasculaires et de l'angiogénèse.

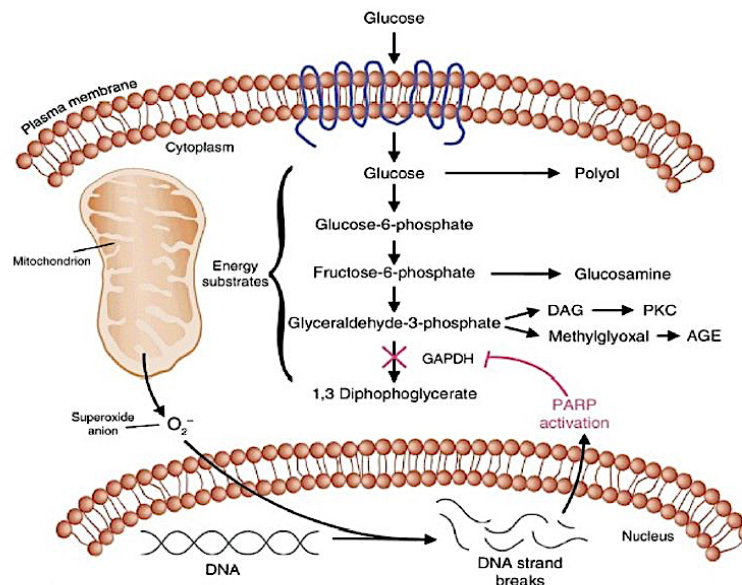


Figure 5 : Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète (12)

3. Les complications métaboliques aiguës

Les complications métaboliques aiguës peuvent révéler la maladie. Ce sont des complications sévères. Dans la plupart des cas, un facteur déclenchant est à l'origine de la décompensation. Il faut systématiquement le rechercher et le traiter. Le meilleur traitement repose sur la prévention (5).

a) **Hypoglycémies**

- **Définition et généralités**

L'hypoglycémie est une glycémie inférieure à 0,7 g/l. Elle survient chez les diabétiques de type II traités par des sulfamides hypoglycémisants, des glinides ou avec de l'insuline. Ces médicaments ont pour effets secondaires de provoquer des hypoglycémies. C'est une complication iatrogène qui traduit un surdosage du médicament par rapport aux effets de l'insuline physiologique. Les hypoglycémies sont des obstacles à l'obtention d'un bon contrôle glycémique. Elles sont fréquentes, désagréables et rarement dangereuses chez les patients traités par insuline. Les circonstances de survenue d'une hypoglycémie peuvent de façon indirecte mettre en danger la vie du patient : au volant, sur un échafaudage, pendant une baignade. Cependant c'est rarement le cas dans le diabète de type 2, étant donné l'âge plus avancé des patients et le fait que les hypoglycémies sont très peu nombreuses dans cette population.

- **Signes cliniques**

Les signes cliniques périphériques mineurs et précoces, sont des signes adrénérgiques (neurovégétatifs). Ce sont des signaux d'alarme : mains moites, sueurs, pâleur, angoisse, faim, crampes, tremblements, palpitations, tachycardie. Les signes centraux, majeurs, sont des signes neuroglycopéniques. Le glucose étant la principale source d'énergie du cerveau. Il en résulte une souffrance cérébrale quand le cerveau n'a pas assez de glucose pour fonctionner. Les signes centraux sont : troubles de la conscience, de la vision, céphalée, difficulté de concentration ou de langage, troubles du comportement (agressivité, sensation d'ébriété), contractures, convulsions jusqu'au coma hypoglycémique.

- **Physiopathologie et situations favorisantes**

Les principales circonstances de survenue chez le patient sous insuline :

- Erreurs de posologie
- Apports alimentaires inadéquat après injection d'insuline

- Activité physique inhabituelle, dose insuffisamment diminuée par rapport à l'activité physique, prise de glucide insuffisante lors d'un exercice physique
- Prise de médicaments hypoglycémiantes ou d'alcool

L'adrénaline, le glucagon et le cortisol vont être responsables des signes cliniques associés à une hypoglycémie.

- **Traitements**

Il faut prendre immédiatement du sucre rapide, très hyperglycémiant (carrés de sucre, miel, pâte de fruit, verre de soda, jus de fruit ...). Les conseils à donner au patient sont importants. Il doit être en autonomie thérapeutique, c'est-à-dire qu'il connaît sa maladie, il sait contrôler sa glycémie, comment prendre son traitement, adapter les doses d'insuline, connaît ses apports glucidiques. La famille et l'entourage doivent également être formés (cours E. Tellier 15/09/17 L3 pharmacie).

b) Acidocétose

- **Définition et généralités**

L'acidocétose se définit par une cétonémie supérieure à 3 mmol/l et/ou une cétonurie positive. Elle survient essentiellement chez les diabétiques de type I (acidocétose inaugurale) ou chez les diabétiques de type 2 insulino-péniques.

- **Signes cliniques et biologiques**

L'acidocétose s'installe de façon progressive, sur plusieurs jours. Les signes cliniques de cétose sont une haleine acétonique et des troubles digestifs (nausées et vomissements dus à la cétose ; douleurs abdominales et crampes musculaires dus à l'acidose). Au niveau biologique, on observe : une cétonémie importante, une hyperglycémie, une diminution des bicarbonates et de la PCO_2 , du pH, une augmentation de la PO_2 et de la kaliémie, du trou anionique, de l'urée et de la créatinine au niveau rénal. L'ECG est également perturbé.

L'acidocétose peut amener à l'acidose métabolique avec en conséquence compensation respiratoire de l'organisme afin de diminuer la charge acide.

- **Physiopathologie et situations favorisantes**

Dans le cas du diabète, l'acidocétose est liée au déficit en insuline. En effet, l'insuline agit sur le métabolisme des lipides en inhibant la lipolyse. Lors d'une carence en insuline, la dégradation du tissu adipeux est augmentée. Le taux sanguin d'acides gras libre augmente. Ils ne peuvent être métabolisés par le cycle de Krebs qui est trop rapidement saturé. Ils passent donc par la voie de la cétonogénèse hépatique. Il y a par conséquent une augmentation de la cétonémie et de la cétonurie. Les corps cétoniques étant des acides faibles, ils provoquent une acidocétose qui est une acidose métabolique (5).

- **Traitements**

On traite l'acidocétose par une insulinothérapie. On rééquilibre la balance hydro-électrique de l'organisme. On traite la cause déclenchante et on surveille le patient au niveau clinique et biologique. Les conseils que l'on peut délivrer au patient sont très importants. Il doit savoir que l'insuline est une nécessité vitale. On peut proposer au patient des séances d'éducation thérapeutique. Il doit connaître les situations à risque et les manifestations cliniques précoces.

c) **Coma hyperosmolaire**

- **Définition et généralités**

Le coma hyperosmolaire est une déshydratation très importante d'un patient diabétique. Il concerne principalement les patients diabétiques de type II très âgés (plus de 70 ans), peu autonomes et qui ont une sensation de soif altérée. On retrouve ce type de complication chez des sujets dont le traitement par des antidiabétiques oraux est mal équilibré. Ce coma est associé à une mortalité élevée de 20 à 40% qui dépend de l'état clinique antérieur et de la pathologie causale (4).

- **Signes cliniques**

Les signes cliniques sont en lien avec les situations favorisant la survenue d'un coma hyperosmolaire. On retrouve un syndrome cardinal : glycosurie ($> 1,8$ g/L), polyurie, déshydratation intense, amaigrissement et asthénie. La sensation de soif est non ressentie, non exprimée, non ou mal étanchée.

- **Physiopathologie et situations favorisantes**

Les facteurs favorisant la survenue d'un coma hyperosmolaire sont toutes les causes de déshydratation (gastroentérite, canicule, diarrhées, vomissements, diurétiques, corticoïdes), les causes d'hyperglycémie (médicaments hyperglycémifiants, boissons ...) et les pathologies intercurrentes (infections, infarctus du myocarde). On retrouve une déshydratation et une perte énergétique mais sans cétonémie. L'insuline n'est pas suffisamment produite pour réguler la glycémie, mais le taux résiduel reste suffisant pour inhiber la lipolyse et la cétonémie. L'hyperglycémie chronique provoque un syndrome cardinal. La déshydratation intracellulaire n'est pas compensée. Elle se traduit par une hypernatrémie et une hyperosmolarité. L'hypovolémie entraîne une insuffisance rénale fonctionnelle. L'évolution est insidieuse et s'installe sur plusieurs jours (5).

- **Traitements**

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement repose sur l'hospitalisation en urgence, la mise en place de mesures générales de réanimation et des mesures en cas de coma. On met en place une rééquilibration hydro-électrolytique, une insulinothérapie par voie veineuse. Il faut traiter le facteur déclenchant et surveiller le patient (5). Les conseils à donner au patient sont également importants. Il doit maintenir une hydratation correcte, surveiller sa glycémie, connaître les manifestations précoces et les circonstances favorisant la survenue d'un coma hyperosmolaire.

d) Acidose lactique

- **Définition et généralités**

L'acidose lactique est une complication iatrogène survenant lors d'un traitement par biguanides. Elle survient généralement dans certains cas bien connus dont le plus fréquent est l'injection de produit de contraste iodé. Seule la prévention est efficace dans ce cas (5).

- **Signes cliniques**

On retrouve un syndrome d'acidose métabolique avec des signes digestifs (nausées, vomissements), respiratoires (polypnée), neurologiques (syndrome confusionnel). Le syndrome d'hyperlactatémie est également présent avec des douleurs diffuses (abdominales, thoraciques, musculaires) et il n'y a pas une haleine cétonique (5).

- **Physiopathologie et situations favorisantes**

Les biguanides inhibent la néoglucogenèse hépatique (mécanisme de formation du glucose à partir de précurseurs non glucidiques), ce qui entraîne un excès de lactates. Les lactates sont à l'origine de l'acidose et des douleurs musculaires. L'accumulation des biguanides et l'anoxie tissulaire entraînent l'acidose lactique. Les conséquences sont l'accumulation d'acide lactique (apparition d'anomalies métaboliques qui auto-entretiennent l'hypoxie tissulaire donc l'hyperlactacidémie) à l'origine de l'acidose métabolique.

Les facteurs déclenchants sont :

- L'accumulation des lactates : prise de biguanides en association avec tout type d'insuffisance organique (notamment une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, ou une insuffisance respiratoire ou cardiaque), ou lors d'une anesthésie ou d'une injection de produits de contraste iodé.
- L'hyperproduction de lactates : anoxie tissulaire (insuffisance cardiaque, pulmonaire, choc) ; intoxication au CO ; hypercatabolisme protidique (5).

- **Traitements**

Il s'agit d'une urgence. La prise en charge est la suivante : réhydratation et rééquilibrage hydro-électrique, alcalinisation, dialyse et diurèse, insulinothérapie adaptée et oxygénothérapie pour lutter contre l'anoxie tissulaire. Il faut identifier le facteur déclenchant et surveiller le patient. Afin de prévenir l'acidose lactique, le patient doit connaître et respecter les contre-indications des biguanides. Il doit arrêter les biguanides lors d'une anesthésie générale ou d'un examen avec injection de produit de contraste. Les sujets âgés doivent être vaccinés contre la grippe (5).

4. Les complications chroniques

La gravité du diabète est liée aux complications chroniques associées après quelques années d'évolution. L'hyperglycémie chronique joue un rôle majeur dans la survenue des complications chroniques. En effet, un bon contrôle de la glycémie prévient et retarde le développement de ces complications.

On peut distinguer 3 grands groupes de mécanismes physiopathologiques : la microangiopathie, la macroangiopathie et la susceptibilité aux infections.

Les microangiopathies sont les complications spécifiques du diabète. Elles regroupent l'atteinte des petits vaisseaux de la rétine, du rein et du système nerveux. Ces complications sont secondaires à l'hyperglycémie chronique uniquement. Le risque est proportionnel à la durée du diabète et au degré d'équilibre de la glycémie. Le suivi de l'équilibre glycémique se fait grâce à l'hémoglobine glyquée qui reflète les variations de l'équilibre glycémique au cours des 3 derniers mois.

Les macroangiopathies sont l'atteinte des artères de moyen et gros calibre : coronaires, artères des membres inférieurs, du cou et de la tête. Ces complications sont en lien avec les facteurs de risques cardiovasculaires.

Les infections sont plus fréquentes et plus graves chez les diabétiques que dans la population générale. Le patient diabétique est prédisposé aux infections et les infections déséquilibrent le diabète (5).

a) Rétinopathie diabétique

- **Généralités**

La rétinopathie diabétique est la 1^{ère} cause de cécité en France chez les personnes de moins de 60 ans. Elle est asymptomatique pendant plusieurs années. La rétinopathie diabétique est par conséquent souvent négligée car la fonction visuelle est conservée longtemps. Certains facteurs de risque de rétinopathie sont modifiables : contrôle glycémique, pression artérielle, tabac, dyslipidémie, protéinurie (4).

- **Dépistage et surveillance**

Le dépistage doit concerner tous les diabétiques. Il est annuel dès la découverte du diabète. La rétinopathie est considérée comme touchant 100% des diabétiques. L'évolution est lente et progressive.

- **Signes cliniques**

L'atteinte de la microcirculation rétinienne peut prendre deux formes : l'occlusion des capillaires rétiniens et une altération de leur perméabilité (4). L'apparition de signes fonctionnels se fait à un stade avancé de la pathologie. Le patient présente des douleurs, une diminution de l'acuité visuelle, des troubles de la vision des couleurs, des déformations des images, une sensation de voile.

- **Traitements**

Le traitement repose sur 4 points essentiels. Un bon équilibre glycémique (HbA1c < 7%) ; un équilibre strict de la tension artérielle (PA < 130/80 mmHg) ; un traitement par laser et/ou des injections intravitréennes d'anti-VEGF ; surveillance et éducation des patients.

b) Néphropathie diabétique

- **Généralités**

La néphropathie diabétique est une néphropathie glomérulaire qui peut aboutir à une insuffisance rénale chronique. Les 3 facteurs de risques sont l'hyperglycémie, la durée d'évolution et l'hypertension artérielle (5). Elle évolue sur 10 à 20 ans. Elle touche 15% des diabétiques de type II. 10% des personnes dialysées sont diabétiques.

Elle est composée de 3 phases. La première est asymptomatique : une hyperfiltration glomérulaire associée et une microalbuminurie se développent. La seconde phase est l'altération modérée de la fonction rénale avec présence de protéinurie et d'hypertension artérielle. La troisième phase est l'insuffisance rénale chronique à marche rapide.

- **Dépistage et surveillance**

La microalbuminurie est le signe le plus précoce de néphropathie diabétique. Sa recherche doit être systématique, tous les ans à la bandelette urinaire. Dans le cadre de la prévention, le patient doit savoir qu'un examen des urines doit être effectué tous les ans. Il doit aussi savoir que lors que le diabète atteint les reins, ce n'est pas douloureux et qu'on urine normalement. Il n'aura pas de signes d'alerte, c'est pour cela que l'analyse des urines est importante (4).

- **Signes cliniques**

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire qui s'accompagne d'une élévation de la pression intraglomérulaire.

Les qualités du filtre glomérulaire s'altèrent, laissant notamment passer l'albumine. On parle de microalbuminurie ou de protéinurie lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint un seuil détectable par une bandelette urinaire.

Une rétinopathie est souvent présente au diagnostic de néphropathie. Les signes cliniques sont tardifs, on retrouve une hypertension artérielle et des œdèmes.

- **Traitements**

La prévention primaire permet d'éviter l'apparition d'une albuminurie excessive et le déclin de la fonction rénale. Elle repose sur l'équilibre glycémique et la maîtrise des facteurs de risque associés qui sont l'hypertension artérielle et le tabac. Lors de la prise en charge, on se préoccupe de l'appareil cardiovasculaire. Il faut équilibrer le diabète, la tension artérielle. Une alimentation hypoprotidique est mise en place. On recherche et corrige les facteurs de risque cardiovasculaire et on renforce la prévention cardiovasculaire.

c) **Neuropathie diabétique**

- **Généralités**

On distingue deux neuropathies diabétiques. La neuropathie sensimotrice (ou périphérique) qui atteint les fibres nerveuses en progressant des extrémités vers les racines des membres. Elle est précoce. La neuropathie autonome (ou végétative) qui touche les fibres neurovégétatives est plus tardive. L'hyperglycémie est le déterminant du développement de la neuropathie (4).

- **Dépistage et surveillance**

Le dépistage se fait par un examen clinique et un interrogatoire. Un examen neurologique complet doit être pratiqué le plus souvent possible, au moins une fois par an.

- **Signes cliniques**

Dans le cas d'une neuropathie sensimotrice, les signes cliniques vont être fonction du type de fibres touchées. Il y a une perte de la sensibilité qui se traduit par une modification des sensations thermiques, algiques, du toucher fin, de la proprioception (4).

La neuropathie autonome peut toucher :

- L'appareil digestif
- L'appareil uro-génital : dysfonction érectile, paresthésie vésicale
- L'appareil cardiovasculaire : hypotension artérielle orthostatique, cardiopathie, instabilité vasomotrice des membres inférieurs
- Les glandes sudoripares (5).

- **Traitements**

Le seul traitement réellement efficace à ce jour est préventif, c'est l'équilibre glycémique. Il convient également d'éviter les facteurs favorisants : alcool, tabac, insuffisance rénale, carences en vitamine B, effets secondaires de certains médicaments. En cas de neuropathie douloureuse le traitement sera symptomatique (4).

d) Complications vasculaires : macroangiopathie diabétique

- **Généralités : l'athérosclérose**

L'athérosclérose est la première cause de décès chez le diabétique. Le risque de développer des complications vasculaires chez le diabétique de type II est d'avantage dû au syndrome métabolique qu'à l'hyperglycémie. L'athérosclérose n'est pas spécifique du diabète. En revanche, la présence de plaque d'athérome est plus fréquente, plus précoce et plus grave chez un diabétique (5). De façon générale, on va identifier les facteurs de risque, évaluer le risque estimé de coronaropathie et mettre en évidence l'atteinte artérielle patente (4).

- **L'insuffisance coronaire**

Le risque de développer une insuffisance coronaire est multiplié par 3. En présence d'une neuropathie végétative, l'insuffisance coronaire est asymptomatique et silencieuse. La douleur est absente, le patient n'a pas de signal d'alarme, on ne peut pas mettre en place de traitement précoce (5).

- **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

Le risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs est multiplié par 5. Les artères de la jambe et du pied sont obstruées. Le patient présente une claudication intermittente.

- **Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les diabétiques. Elle favorise la survenue, avec l'athérosclérose, d'accidents vasculaires cérébraux.

- **Traitements**

On traite les complications en elles-mêmes. La meilleure thérapeutique reste préventive. Il est important de prévenir la survenue des facteurs de risques cardiovasculaires par le contrôle glycémique, l'activité physique, le contrôle lipidique, le contrôle de la pression artérielle, la prévention du risque thrombotique, le contrôle du poids, le sevrage tabagique et la revascularisation.

e) Pied diabétique

• Généralités

Les plaies du pied diabétique sont l'un des problèmes les plus importants à ce jour en diabétologie. C'est la 1^{ère} cause d'amputation en occident et la 1^{ère} cause d'hospitalisation liée à une complication chronique du diabète (5). La neuropathie et l'artériopathie sont le terrain de l'apparition des plaies podologiques (figure 6). La neuropathie diminue la sensibilité tactile, diminue la sensibilité à la douleur et provoque des troubles statiques. L'artériopathie des membres inférieurs provoque l'obturation plus ou moins complète des artères de la jambe, ce qui engendre un retard de cicatrisation. Les plaies apparaissent à la suite d'un facteur traumatique aigu (plaie accidentelle, brûlure par l'eau du bain, cailloux dans la chaussure) ou chronique (marche pieds nus, chaussures inadaptées, mauvaise hygiène).

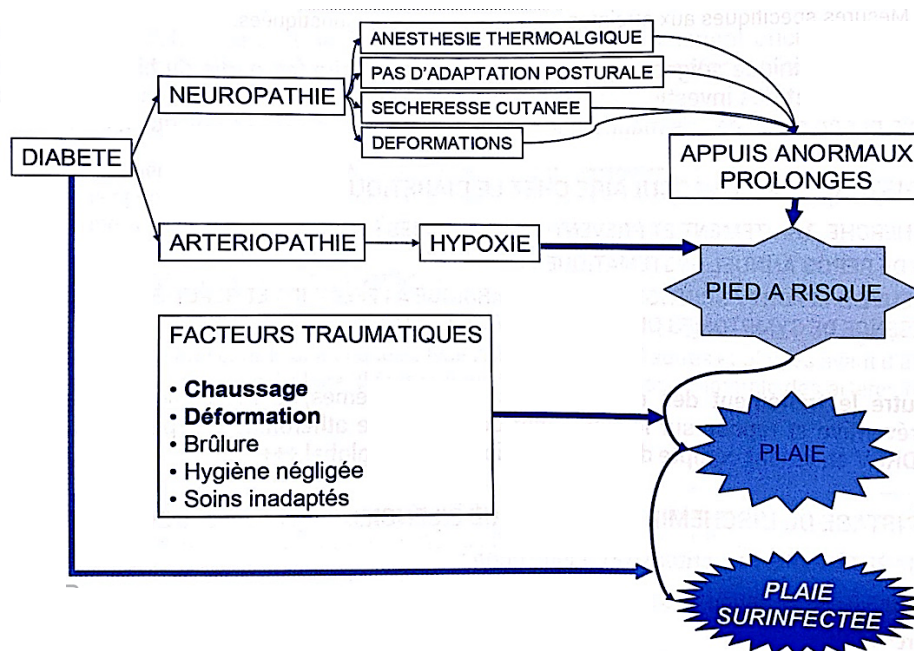


Figure 6 : Origine des plaies du pied diabétique (5)

• Dépistage et traitement

Le dépistage se fait chez les patients à risque de faire une plaie chronique. Ce risque concerne globalement l'ensemble des patients diabétiques (4). Le traitement est curatif et repose sur la prise en charge de l'ischémie, de l'infection et de la plaie (5).

- **Signes cliniques**

La première lésion est en général une petite inflammation. Lorsqu'elle n'est pas traitée, elle peut se transformer en une ampoule, qui peut évoluer en mal perforant pour enfin atteindre l'os. La lésion dermatologique est découverte tardivement du fait de son caractère asymptomatique. Elle peut être de composante neuropathique ou artérielle et peut aboutir à une surinfection (5).

- **Prévention**

La prévention est essentielle. Elle repose sur l'éducation du patient, c'est un des objectifs majeurs de l'éducation thérapeutique dans le diabète. Le patient doit faire un bilan régulier et avoir une équilibration complète du diabète. Il doit passer des examens réguliers des pieds. Le risque doit être gradé. Il doit y avoir une prise en charge podologique avec un chaussage adapté et le traitement d'éventuelles lésions.

f) Autres complications

Nous pouvons parler des complications infectieuses en premier lieu. Le diabétique est plus exposé aux infections. Elles sont plus fréquentes et plus longues à traiter. Les infections déséquilibrent le diabète, ce qui auto-entretient leur pouvoir pathogène. Les infections les plus fréquentes sont cutanées, dentaires, urinaires et génitales. Les infections les plus sévères touchent la sphère ORL (5). Les complications cutanéomuqueuses et ostéo-articulaires sont également à prendre en compte chez un patient diabétique.

En résumé, diabète de type II est une maladie chronique qui résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme, à l'origine d'une hyperglycémie lorsqu'il n'est pas contrôlé. C'est une pathologie fréquente qui touche aujourd'hui 90% de la population diabétique totale. Il apparaît chez une population de plus en plus jeune, en raison d'un mauvais équilibre alimentaire et d'un manque d'activité physique dès l'enfance. En France, la prévalence du diabète de type II est de l'ordre de 4,5% de la population, soit environ 3 millions de patients (14).

Nous pouvons également revenir sur le coût des soins du diabète. En 2007, sachant que le nombre de prescription est croissant, le remboursement par l'assurance maladie des traitements pharmacologiques des personnes diabétiques était estimé à 12,5 milliards d'euros.

Les facteurs de risques liés à la survenue du diabète de type II sont modifiables. Le dépistage tient également une place importante dans la prise en charge de la pathologie. En effet, le diabète étant longtemps asymptomatique, il permet une prise en charge plus rapide.

Le diabète évolue et se complique très régulièrement. Nous avons vu qu'il existait un grand nombre de complications dégénératives. Le meilleur traitement de ces complications reste la prévention ainsi qu'un bon contrôle de la glycémie.

Tous les trimestres, une surveillance de l'équilibre du diabète et une mise à jour de l'éducation du patient afin d'assurer l'observance au long cours sont nécessaires. Chaque année il est également nécessaire d'effectuer une recherche de ces complications (ophtalmologiques, rénales, neurologiques, cardiovasculaires, examen des pieds, sites infectieux) (5).

Partie 2 : L'alimentation

I. Généralités

1. Qu'est-ce que l'alimentation ?

L'alimentation se définit comme étant le choix d'ingérer de la nourriture par un être vivant. Les processus de nutrition permettent ensuite à l'organisme de survivre et de fonctionner (15). Manger est un acte essentiel et naturel de notre vie quotidienne. Il permet d'apporter de l'énergie, qui est un des besoins élémentaires du corps humain et l'ensemble de nutriments indispensables à la croissance, la réparation et le maintien des fonctions vitales (5).

L'alimentation joue un rôle essentiel sur notre santé. Les liens entre l'alimentation et la prévention ou l'apparition de certaines maladies sont aujourd'hui scientifiquement établis (16).

Les aliments se divisent en trois catégories : les nutriments ou macronutriments composés des glucides, lipides et protéines sont les sources d'énergie pour l'organisme ; les micronutriments comprennent les vitamines et les minéraux ; fibres et les polyphénols.

2. Épidémiologie et histoire

Au cours de l'histoire, les événements d'évolution, de migration et d'urbanisation ont été rythmés par la disponibilité en nourriture.

L'alimentation est aujourd'hui un grand marqueur des inégalités sociales en France. D'après une étude de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES), les habitudes et les modes de consommation alimentaires des Français sont un miroir des inégalités sociales (17).

L'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA 3) met en avant l'évolution des habitudes et modes de consommation, qui sont à l'origine de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition. L'étude menée par l'ANSES a été réalisée sur plus de 5800 personnes âgées de 0 à 79 ans entre 2014 et 2015. Les études INCA constituent un outil indispensable à l'évaluation du risque liée à l'alimentation et permettent de mieux connaître les habitudes des Français (16).

Cette étude met en avant les disparités de comportements en fonction de l'âge, du sexe, du niveau d'études ou encore de la région. En effet, entre 65 et 79 ans, les individus consomment davantage d'aliments faits maison. En général, les hommes consomment plus de denrées animales crues. Les personnes ayant un niveau d'étude supérieur ou égal au baccalauréat et 4 années d'études supplémentaires consomment davantage de fruits et deux fois moins d'alcool. Les habitants des grandes agglomérations consomment plus de poissons, confiseries, chocolat et jus de fruits que dans les zones rurales où l'on retrouve plus de charcuteries, légumes et fromages.

De plus, l'alimentation des Français comprend une grande part d'aliments transformés, encore trop de sel, et un apport en fibres assez faible. Par ailleurs, la consommation de denrées animales crues augmente. Enfin, la situation est toujours préoccupante sur le statut pondéral, l'activité physique et la sédentarité (16).

Ainsi, aujourd'hui la moitié des adultes et 17% des enfants sont en surpoids ou obèses en France, avec des inégalités sociales très marquées. D'autres indicateurs n'évoluent pas de façon favorable. La prévalence du diabète de type II croît, la pratique d'activité physique décroît et les comportements sédentaires augmentent fortement. Concernant l'alimentation, la consommation de sel stagne à un niveau très élevé, celle de sucre est trop importante tandis que la consommation de fruits, légumes et fibres reste assez faible (18).

Ces études permettent au gouvernement de mettre en place de nouvelles mesures, campagnes d'informations et une nouvelle politique en matière d'alimentation et de nutrition.

3. Alimentation et santé publique

En 2019, le gouvernement lance le Programme National de l'Alimentation et de la Nutrition (PNAN). C'est un programme prévu sur cinq ans, qui fixe le cap de la politique de l'alimentation et de la nutrition en France. Il existe différentes politiques publiques relatives à la préservation de la santé, à l'environnement et à la transition agroécologique.

Les deux principaux outils de la politique nationale de l'alimentation et de la nutrition portée par le gouvernement pour 2019-2023 sont le Programme National pour l'Alimentation (PNA 3) et le Programme National Nutrition Santé (PNNS). Ces outils fixent les objectifs, principes et orientations de la politique nutritionnelle (19).

a) Programme National de l'Alimentation et de la Nutrition (PNAN)

Ce programme comprend six axes avec des actions concrètes à court terme :

- Une alimentation favorable à la santé pour tous
- Une alimentation plus durable et solidaire
- Une plus grande confiance dans notre alimentation
- Une pratique au quotidien de l'activité physique tout en limitant les comportements sédentaires
- De meilleurs dépistages et prises en charge des pathologies liées à la nutrition
- Nos territoires en action

A travers ce programme, différentes actions sont mises en place durant cinq ans. Tout d'abord, la promotion de nouvelles recommandations nutritionnelles qui permettront aux français de connaître les bons réflexes en matière d'alimentation et d'activité physique pour leur santé. L'objectif principal étant d'augmenter les fibres, réduire les quantités de sel, sucre et gras des aliments de consommation courante (19). Le PNAN promeut également le Nutri-Score dans le but d'améliorer la qualité nutritionnelle de tous les aliments transformés. Le Nutri-Score est un logo (figure 7) apposé sur les emballages alimentaires.

Il permet d'informer le consommateur sur la qualité nutritionnelle des produits de façon simplifiée et complémentaire à la déclaration nutritionnelle figurant sur l'emballage également.



Figure 7 : le Nutri-Score (22)

Il est basé sur une échelle de 5 couleurs (du vert foncé à l'orange foncé), associé à des lettres (de A à E) pour optimiser son accessibilité et sa compréhension par le consommateur (20). Cependant, le Nutri-Score a ses limites. Son principal défaut est d'être axé uniquement sur les aspects quantitatifs plutôt que qualitatifs des produits. Le degré de transformation des produits n'est pas considéré, ni la présence éventuelle d'additifs, allergènes, arômes et édulcorants artificiels. Or, nous savons que la consommation habituelle de produits ultra-transformés joue un rôle majeur dans l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète (21).

Parmi les actions phares du PNAN, il y a la protection des enfants et des adolescents de l'exposition à la publicité pour des aliments et boissons non recommandés. Pour cela, les médias audiovisuels sont encouragés à mettre en place des codes de conduite s'appuyant sur les nouvelles dispositions de la directive européenne.

D'ici 2023, l'un des objectifs serait de permettre à tous de bénéficier d'une restauration collective de qualité en toute transparence, en favorisant l'approvisionnement par des produits bio, durables et de qualité.

Un autre objectif est d'étendre l'éducation à l'alimentation de la maternelle au lycée. L'idée étant de mettre à disposition des outils pédagogiques pour l'éducation à l'alimentation dès le plus jeune âge.

Enfin, le PNAN met en place des actions permettant de veiller à l'alimentation de nos aînés, en prévenant la dénutrition, en sensibilisant le grand public et les professionnels de santé (19).

b) Programme National pour l'Alimentation (PNA 3)

Le PNA est construit selon trois axes :

- Justice sociale : améliorer la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire, lutter contre la précarité alimentaire et renforcer l'information du consommateur.
- Lutte contre le gaspillage alimentaire : jeter moins c'est manger mieux et dépenser moins.
- Éducation alimentaire : développer l'éducation à l'alimentation de la jeunesse et valoriser le patrimoine alimentaire.

De manière concrète, le PNA a vocation à prendre en compte la justice sociale, l'éducation alimentaire des plus jeunes et la lutte contre le gaspillage alimentaire. L'idée est aussi d'associer les collectivités territoriales pour assurer l'ancrage territorial de cette politique.

Le PNA souhaite encourager le développement des circuits courts et de la proximité géographique entre producteurs agricoles, transformateurs, distributeurs et consommateurs.

On y retrouve également des propositions de catégories d'actions dans le domaine de l'éducation et de l'information, pour promouvoir l'équilibre et la diversité alimentaire, les produits locaux et de saison ainsi que la qualité nutritionnelle et organoleptique de l'offre alimentaire.

Enfin, il prévoit des actions pour l'approvisionnement de la restauration collective en produits agricoles de saison, notamment issus de l'agriculture biologique.

Le PNA est complémentaire notamment du PNNS. Il est conçu pour être en cohérence avec différentes politiques publiques relatives à la préservation de la santé, à l'environnement et à la transition agroécologique. LE PNA fait partie du PNAN (19).

c) **Programme National Nutrition Santé (PNNS)**

Le PNNS a été inscrit dans le code de santé publique en juillet 2010. Cela témoigne de l'importance donnée par le parlement à l'action de santé publique dans ce domaine. Le PNNS traite de la nutrition comme un déterminant de la santé. Actuellement, nous sommes dans la troisième période du PNNS (5).

Les cinq objectifs généraux sont :

- Réduire l'obésité et le surpoids
- Réduire les dyslipidémies et l'hypertension artérielle
- Augmenter l'activité physique et diminuer la sédentarité
- Améliorer les pratiques alimentaires et l'apport nutritionnel
- Réduire la prévalence des pathologies nutritionnelles

Tout d'abord, le PNNS a pour but d'améliorer pour tous l'environnement alimentaire et physique afin de le rendre plus favorable à la santé. Des actions sont donc mises en place pour avoir une meilleure qualité nutritionnelle des aliments, mieux manger en restauration hors foyer, réduire la pression marketing et mieux manger en situation de précarité alimentaire.

A travers le PNNS 3, on souhaite encourager les comportements favorables à la santé. On retrouve notamment la promotion et le développement du Nutri-Score, la lutte contre les comportements sédentaires. Une amélioration de l'information relative à la qualité des aliments est mise en place.

Les femmes avant, pendant et après leur grossesse et durant l'allaitement sont accompagnées. Une promotion est faite auprès des parents de jeunes enfants sur les modes d'alimentation et d'activité physique favorables à la santé.

Les professionnels œuvrant dans le champ de la nutrition sont mieux formés pour renforcer leur compétence en prévention dans ce domaine. Le PNNS promeut une variété des images corporelles.

En parallèle, le PNNS favorise une meilleure prise en charge des personnes en surpoids, dénutries ou atteintes de maladies chroniques. Pour cela, des actions de dépistage, prévention et surveillance de l'état nutritionnel des personnes sont développées. La prise en charge des personnes obèses dans le système de soins est meilleure. La dénutrition est prévenue. L'offre et le recours à l'activité physique adaptée à des fins d'appui thérapeutique est davantage développée.

Le PNNS impulse également une dynamique territoriale, dans le but de promouvoir et faciliter les initiatives et les actions locales, et d'adapter des actions favorables à la santé dans le domaine de la nutrition aux spécificités des territoires ultra-marins.

Enfin, le PNNS a pour but de développer la surveillance de la situation nutritionnelle, de la consommation alimentaire, des comportements sédentaires, de la pratique d'activité physique et de la qualité nutritionnelle des produits alimentaires. L'objectif est d'appuyer le PNNS sur une expertise indépendante et de promouvoir une recherche orientée vers le développement d'actions de santé publique (19).

II. L'alimentation équilibrée

1. Qu'est-ce qu'une alimentation équilibrée ?

Une alimentation est équilibrée lorsqu'elle est adaptée aux besoins de chaque individu. Une alimentation équilibrée diminue le risque de développer des maladies chroniques et des cancers, permet de maintenir un bon état de santé et augmente ainsi l'espérance de vie.

Associée à une activité physique régulière, l'alimentation variée et équilibrée aide à rester en bonne santé et donne une sensation de bien-être. En effet, les aliments apportent l'énergie nécessaire à l'organisme pour fonctionner correctement, et permettent au corps de se développer, de se renforcer et d'évoluer (22).

L'alimentation équilibrée permet de lutter contre un grand nombre de maladies cardiovasculaires. D'après l'OMS, une bonne hygiène de vie associée à une alimentation équilibrée réduirait de 90% les consultations cardiovasculaires et endocrinologiques.

(cours C. Cerini, Bases de la diététique, L3 pharmacie)

Plusieurs étapes importantes ont amené nos sociétés occidentales de l'après-guerre à considérer l'alimentation comme un facteur pilier pour la santé.

En 1948 la fondation Rockefeller aux États-Unis, a dressé un état des lieux de la santé et des conditions de vies des habitants de la Crète où l'alimentation traditionnelle est composée de céréales, de fruits et légumes, d'huile d'olives, d'herbes, de poissons et une faible consommation de produits animaux notamment d'origine bovine.

Des études ont alors été menées par un médecin Américain Ancel Keys. Ses travaux permettent d'établir un lien majeur entre alimentation et maladies cardiovasculaires (23). Il fait une étude observationnelle sur 7 pays (Finlande, États-Unis, Hollande, Italie, Yougoslavie, Japon et Grèce), avec plus de 11 000 patients dont l'alimentation a été analysée de façon détaillée et la mortalité suivie sur 15 ans (24).

La conclusion de ces deux études est qu'en Crète le taux de mortalité, de maladies cardiovasculaires et de cancers est le plus faible (tableau 2), 9 en Crète contre 424 aux États-Unis. La deuxième observation est que l'alimentation est assez différente entre ces pays.

(cours C. Cerini, Les bases de la diététique, L3 pharmacie).

Mortalité

	Maladies coronariennes	Mortalité globale
Finlande	466	1390
États-Unis	424	961
Hollande	317	1134
Italie	200	1092
Yougoslavie	145	1021
Japon	61	1200
Grèce (Corfou)	149	847
Grèce (Crètes)	9	62

Tableau 2 : Résultats de l'étude du docteur Ancel Keys

Le docteur Serge Renaud, va mettre en pratique les études menées par le docteur Ancel Keys. Il souhaite étudier l'impact du régime crétois sur la récurrence d'événements cardiovasculaires en incluant dans l'étude des patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois. Deux groupes d'environ 300 patients sont constitués (25).

Le premier groupe (groupe contrôle) est nourri de façon classique, avec les recommandations en vigueur à ce moment-là. Le second groupe (groupe expérimental) est nourri avec un régime alimentaire très inspiré de l'alimentation crétoise.

Le régime Crétois est caractérisé par une alimentation riche en fruits et légumes, oléagineux, huile d'olive, céréales complètes, pain complet, de fibres, produits de la mer, une consommation très faible de viande rouge (remplacée par de la volaille) et charcuterie, lait de vache, beurre. Également, miel et figues constituaient une part importante des desserts. Ce type d'alimentation se retrouve sur tout le pourtour du bassin méditerranéen et explique le gradient de mortalité Nord Sud de l'étude d'Ancel Keys.

Cette étude montre que le taux de mortalité par maladie cardiovasculaire dans le groupe contrôle est de 16, en comparaison au groupe expérimental où le taux est de 3.

De plus, 17 événements cardiovasculaires (n'ayant pas entraîné la mort) ont eu lieu dans le groupe contrôle contre 5 dans le groupe expérimental.

Un an après le début de l'étude :

- 70% de décès en moins
- 76% d'événements cardiovasculaires en moins

Quatre ans après le début de l'étude :

- 65% de décès cardiovasculaires en moins
- 60% de cancers en moins
- 56% de décès toutes causes confondues en moins

L'étude est arrêtée pour pouvoir en faire bénéficier le groupe contrôle.

(cours C. Cerini, Les bases de la diététique, L3 pharmacie)

Ainsi est né le concept d'une alimentation méditerranéenne et depuis 2013, la diète méditerranéenne est inscrite au patrimoine de l'UNESCO comme un ensemble de savoir-faire, de connaissances, de pratiques et de traditions permettant une alimentation équilibrée et saine (26).

La pyramide alimentaire (figure 8) illustre la répartition des aliments dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Elle permet de classer les aliments en sept groupes, en fonction de leurs apports nutritionnels. La pyramide reprend les bases de la diète méditerranéenne. Elle inclut des céréales plutôt complètes sous toutes ces formes, des produits laitiers, des protéines, des lipides. Elle limite les produits trop sucrés, transformés et l'alcool.

(cours C. Cerini, Les bases de la diététique, L3 pharmacie)

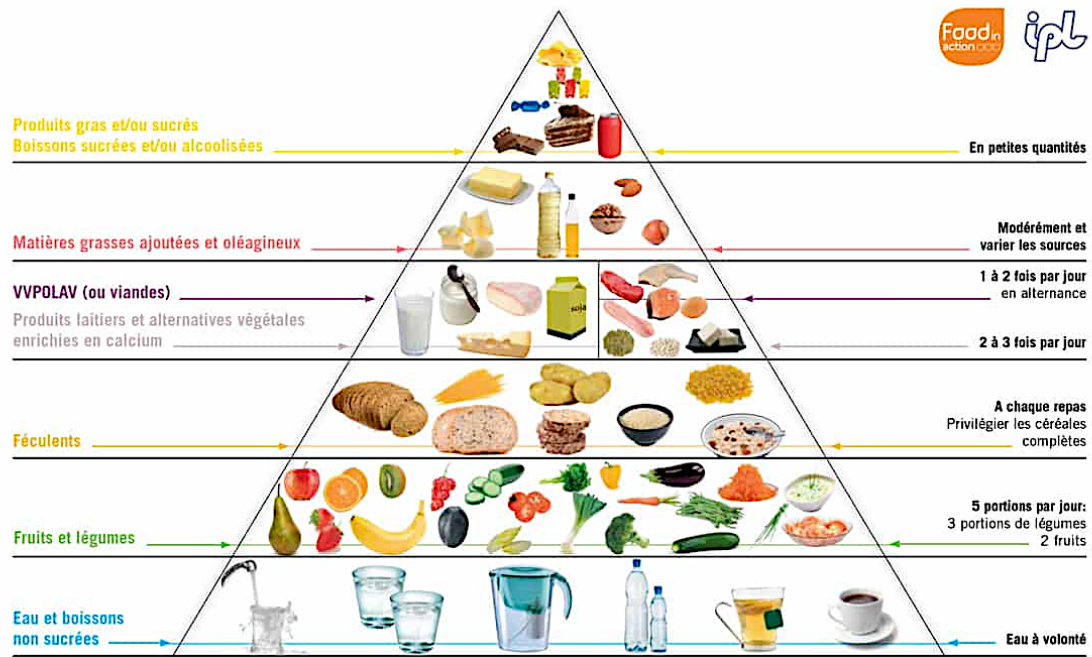


Figure 8 : La pyramide alimentaire (27)

- La seule boisson indispensable pour l'organisme est l'eau et doit être apportée régulièrement au cours de la journée. Les boissons sucrées sont à consommer avec modération.
- Les fruits et légumes sont riches en fibres, vitamines, minéraux, eau et glucides complexes. Ils ont un effet satiétogène et ralentissent la vitesse d'absorption des glucides et des lipides. Ils doivent être consommés à chaque repas.
- Les féculents sont une source de glucides complexes et de protéines. Ils sont indispensables pour leur effet satiétogène. Ils doivent être consommés à chaque repas.
- La viande, le poissons et les œufs sont des sources de protéines, fer et lipides. La viande rouge est à limiter.
- Les produits laitiers apportent calcium et vitamine D.
- Les matières grasses apportent des lipides et vitamines. Les matières grasses d'origine végétale sont à favoriser.

- Les produits sucrés sont des glucides simples et ont un fort pouvoir hyperglycémiant. Leur consommation n'est pas indispensable (27).

L'aliment idéal, apportant tous les macronutriments et micronutriments dans les proportions recommandées n'existe pas. Il faut donc utiliser tous les aliments disponibles afin d'obtenir et de réaliser au long cours un apport varié (5).

2. Besoins nutritionnels

Les besoins nutritionnels sont propres à chaque individu et peuvent être liés à un objectif médical. Cela correspond à une quantité d'énergie ou de nutriments suffisante pour couvrir les besoins nets de l'organisme.

(cours S. Poitevin, Qualité nutritionnelle et les classes d'aliments, L3 pharmacie)

Le rôle des calories est d'apporter de l'énergie. Les besoins en énergie sont définis, selon l'OMS en 1996, comme étant la quantité d'énergie nécessaire afin de compenser les dépenses et d'assurer une taille et une composition corporelle compatibles avec le maintien à long terme d'une bonne santé et d'une activité physique adaptée au contexte économique et social. (5)

Il est recommandé de tenir compte des besoins spécifiques à certaines périodes de la vie :

- Petite enfance : de 0 à 3 ans
- Enfance et adolescence : de 3 à 18 ans
- Femme enceinte
- Personne âgée

En s'appuyant sur la base des besoins nutritionnels moyens, se calcule les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour la population (figure 9). Les ANC sont remplacés depuis 2016 par les Recommandations Nutritionnelles pour la Population (RNP).

Méthode de détermination des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC)

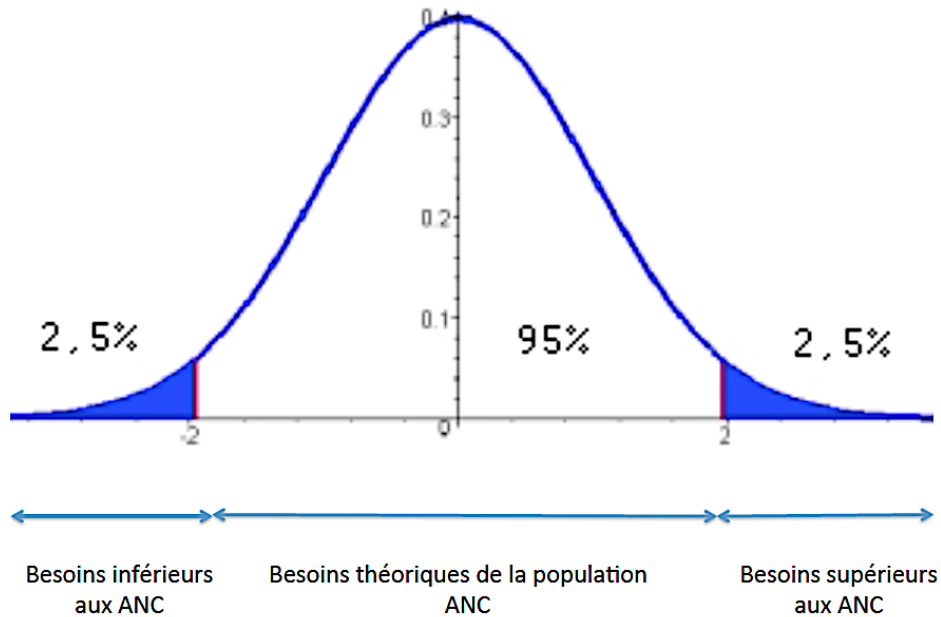


Figure 9 : Calcul des ANC pour la population (29)

Cette marge de sécurité permet de prendre en compte les variabilités interindividuelles et de couvrir les besoins de la plus grande partie de la population, soit 95%. Ces RNP représentent des valeurs optimales pour la population en matière de santé et pas seulement en matière de prévention et de carence.

Le besoin énergétique d'une personne se calcule. Il faut connaître la dépense énergétique totale, qui comprend le métabolisme de base aussi appelé dépense énergétique au repos (70% de la dépense énergétique), l'activité physique (20% de la dépense énergétique) et la thermogénèse alimentaire (10% de la dépense énergétique).

L'estimation du métabolisme de base se calcule avec la formule de Harris et Benedict et la formule de Black et Al. Elle permet le calcul de la dépense énergétique au repos. La dépense énergétique totale est égale à la dépense énergétique au repos multipliée par le niveau d'activité physique.

L'objectif est d'obtenir un équilibre énergétique. Pour cela, il faut que les apports énergétiques totaux soient égaux aux dépenses énergétiques totales.

(cours S. Poitevin, Nutrition et maladies métaboliques, L3 pharmacie)

Les macronutriments sont composés de glucides, lipides, protéines et fibres. Le tableau 3 illustre les besoins en macronutriments de l'adulte. Les micronutriments sont également importants. Leur apport est à prendre en compte, mais ne seront pas détaillés dans cette thèse, les conseils doivent être individualisés.

Apports énergétiques

Glucides	45 à 55% (moins de 10% de glucides simples) 4 kcal / g
Lipides	35 à 40% (moins de 10% d'acides gras saturés) 9 kcal / g
Protéines	12 à 22% 4 kcal / g
Fibres	25 à 30 g / j

Tableau 3 : Les besoins en macronutriments de l'adulte (cours S. Poitevin 05/10/17 L3 pharmacie)

En situation pathologique, la maîtrise de la consommation des glucides à indice glycémique élevé se pratique au cours des états d'insulinopénie (diabète de type 1) et d'insulinorésistance (diabète de type 2).

Les lipides sont la principale réserve énergétique de l'organisme. Ils composent les membranes cellulaires et sont les principaux précurseurs des stéroïdes. Dans le cadre de la prévention primaire et secondaire, la consommation d'acides gras saturés est à contrôler. Ils sont contenus dans la viande, les charcuteries et les produits laitiers (beurre, crème fraîche). Lorsqu'ils sont consommés en excès, ils sont associés à un risque accru de cancers, d'obésité, de maladies cardiovasculaires ainsi que dans l'apparition d'insulinorésistance et de dyslipidémies.

Les protéines participent au métabolisme (enzymes), la structure (muscles), la défense (immunoglobulines), et l'énergie. En pathologie, la maîtrise des apports protéiques peut être nécessaire, mais pas dans le cadre du diabète (5).

Les fibres sont indispensables pour faciliter le transit intestinal. Elles jouent également un rôle dans la satiété et l'absorption de certains nutriments. Elles sont très importantes au niveau de la santé.

3. Comportement et signaux alimentaires

La composante comportementale fait partie des bases essentielles de la nutrition, en situation physiologique et pathologique. Le comportement alimentaire désigne un ensemble de schémas cognitifs et émotionnels et un ensemble de comportements.

Il est destiné à remplir trois fonctions. Une fonction d'apport d'énergie et de nutriments, qui est un rôle biologique. Une fonction hédonique, qui permet de ressentir du plaisir en mangeant, ce rôle est affectif et émotionnel. Une fonction symbolique, qui joue un rôle psychologique individuel et interindividuel, culturel et relationnel (5).

Ce comportement est destiné à assurer à l'individu un bien-être physique, psychique et social selon la définition de l'OMS de l'état de bonne santé. Le comportement alimentaire peut être pathologique à partir du moment où il a des conséquences néfastes sur l'état de santé.

Tout comportement est une réponse à une situation dans un contexte donné. Cette réponse dépend de programmes, qui sont des schémas cognitifs. Ces schémas sont déclenchés dans certaines situations par des stimuli. Dans le cadre de l'alimentation, trois stimuli sont importants :

- Les cognitions
- Les émotions
- Les signaux alimentaires

Les sensations alimentaires régissent le comportement alimentaire normal. C'est le facteur le plus important. En effet, dans certaines situations les émotions et les cognitions prédominent le contrôle de la prise alimentaire au détriment des sensations. Cela peut devenir pathologique à partir du moment où la santé de l'individu est menacée (5).

Les schémas cognitifs sont des programmes préétablis à partir d'expériences préalables, d'émotions, d'acquis et de connaissances de toute nature. Ce sont des schémas inconscients, stockés dans la mémoire à long terme, déclenchés par certains stimuli. Les schémas cognitifs interprètent un stimuli, puis enclenchent une réaction qu'ils considèrent adéquate.

Les émotions sont définies comme des sensations physiques de plaisir ou déplaisir en réponse à un stimulus donné. Les émotions sont de puissants régulateurs du comportement et de l'établissement des schémas cognitifs. Elles permettent d'expliquer que le comportement humain n'ait pas de logique rationnelle (5).

Les signaux alimentaires regroupent la faim, l'appétit, le rassasiement et la satiété.

Le besoin physiologique de manger, sans orientation vers un aliment ou groupe d'aliment particulier est la faim. C'est le signal qui correspond à la fonction biologique de l'alimentation. La faim informe l'organisme qu'il faut apporter de l'énergie. Elle correspond à une baisse de la glycémie d'environ 6%. Elle est ressentie quand les aliments du repas précédent ont été digérés et métabolisés. Les neurones induisent des manifestations désagréables.

L'appétit se définit comme l'envie de manger un aliment ou un groupe d'aliments spécifiques, indépendamment du besoin en énergie et de la sensation de satiété. Il a une fonction biologique. Il permet la sélection des aliments contenant des nutriments dont le corps a besoin. Une fonction hédonique et symbolique sont également retrouvées, car l'appétit permet de choisir des aliments généralement appréciés.

Pendant le processus d'établissement dynamique et progressif de la satiété, la sensation éprouvée par l'organisme est le rassasiement. C'est un signal complexe, qui englobe les trois fonctions biologiques, hédoniques et symboliques de l'alimentation. Il contrôle le volume et la teneur énergétique des aliments ingérés et définit la quantité d'aliments nécessaires. Le processus de rassasiement est régulé par deux systèmes : la distension gastrique et le système sensoriel.

Enfin, l'état de non-faim qui marque la fin du processus de rassasiement est la satiété. C'est la disparition du besoin physiologique de l'organisme de manger. L'organisme est informé que la prise alimentaire a couvert les besoins physiologiques pour une période donnée. Elle dure jusqu'à réapparition de la sensation de faim, jusqu'à ce que la glycémie baisse à nouveau (5).

4. Séquence comportementale

La séquence comportementale se divise en trois phases : pré-ingestive, ingestive et post-ingestive.

Tout d'abord, pendant la phase pré-ingestive les principaux stimuli de la prise alimentaire sont la faim et l'appétit. La nécessité de manger est renseignée par la faim, dont l'intensité peut varier. La recherche et la préparation des aliments est régie par l'appétit. Les besoins nutritionnels et émotionnels vont orienter vers certains aliments. La phase pré-ingestive englobe également les cognitions et les émotions, qui vont influencer l'environnement et le rituel de la prise alimentaire.

Puis, lors de la première bouchée commence la phase ingestive. Le processus de rassasiement se met en place. Cette phase comprend l'alliesthésie négative, qui apparaît 15-20 minutes après l'apport calorique, c'est un phénomène de rassasiement conditionné. La distension gastrique, les cognitions et les émotions interviennent également dans cette phase ingestive.

La phase post-ingestive est calquée sur la sensation de satiété. Elle débute à la suite de la dernière bouchée et dure jusqu'au début de la phase ingestive suivante (5).

III. Diabète, alimentation et activité physique

Adopter une alimentation saine et équilibrée et pratiquer régulièrement une activité physique sont les éléments de base pour atteindre et maintenir l'objectif fixé en ce qui concerne la glycémie du patient diabétique.

1. Enquête alimentaire

L'enquête alimentaire est l'évaluation des apports préalable à toute action de nutrition. L'évaluation des apports alimentaires permet la prise en charge des maladies qui peuvent être liées à l'alimentation, mises en évidence par l'épidémiologie nutritionnelle (28).

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de l'apport alimentaire. Une de ces méthodes fait maintenant consensus car elle représente assez fidèlement l'alimentation d'un individu. C'est le recueil alimentaire de trois jours de la semaine dont un le week-end.

Une enquête alimentaire permet d'évaluer les apports énergétiques quotidiens, de rechercher les erreurs alimentaires, de situer la place de l'alimentation dans la vie de la personne interrogée (29). L'enquête permet de connaître le comportement alimentaire dans sa globalité, ce qui inclut les composantes qualitatives, c'est-à-dire la nature des aliments, quantitatives, donc les quantités consommées et temporelles (alimentation structurée ou non). Le résultat est très fortement dépendant du mode de recueil, quelle que soit la technique utilisée. Il est important de rester critique lors de l'interprétation des résultats (30).

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, les règles hygiéno-diététiques entrent en première ligne de traitement du diabète de type 2. Une enquête alimentaire permet au patient d'être sensibilisé à sa nutrition.

Une intervention nutritionnelle est globale et prend en compte le terrain (pathologie, âge, activité, groupe à risque), le comportement alimentaire et la diététique. Lors de sa prise en charge, le patient reçoit de nombreux conseils. Les conseils portent sur les aliments, le comportement alimentaire et les mesures complémentaires spécifiques au terrain ou à une pathologie donnée.

Le choix des aliments doit être diversifié. La fréquence de consommation de certains aliments peut être ajustée. Le professionnel de santé apprend au patient à lire les étiquetages nutritionnels. Le comportement alimentaire entre en jeu. Le patient apprend à rythmer et à fractionner ses repas. Les repas doivent être organisés et structurés.

Pour un patient diabétique, une adaptation de l'alimentation est nécessaire. Pour cela, une prescription nutritionnelle peut être réalisée afin d'aider le patient à vivre au quotidien avec sa maladie. La prescription nutritionnelle s'inscrit dans une démarche thérapeutique globale. Elle prend en compte le rapport bénéfice / risque au long cours. Le patient doit être informé de l'intérêt de la modification de son alimentation, en lui expliquant sa maladie. Cela fait partie de l'éducation thérapeutique du patient.

2. Diabète et alimentation

Une répartition alimentaire individualisée doit être proposée au patient, après avoir réalisé une enquête alimentaire. Elle repose sur trois principaux repas quotidiens, plus ou moins associés à des collations à 10h et / ou 16h en fonction des patients.

Cependant, des recommandations sont données aux patients. À l'heure actuelle, les recommandations concernant l'alimentation du patient diabétique de type 2 reprennent les bases d'une alimentation équilibrée et ne diffèrent pas de celles recommandées à chacun d'entre nous.

Les recommandations alimentaires de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture consistent à limiter la consommation d'acides gras saturés à moins de 10% de l'apport énergétique total. Une consommation suffisante de fibres alimentaires est nécessaire, cela se traduit par une consommation régulière de céréales complètes, de légumineuses, de fruits et de légumes (31).

La diminution de consommation d'acides gras saturés, permet de lutter contre le surpoids et l'excès de cholestérol. Il est conseillé de privilégier les huiles végétales très riches en acides gras mono et polyinsaturés. L'augmentation de la consommation d'aliments riches en fibres permet de ralentir l'absorption des sucres simples et de faciliter le contrôle de la glycémie. Les boissons alcoolisées sont à limiter à un verre par jour pour les femmes et deux verres par jour pour les hommes. L'alcool peut augmenter le risque d'hypoglycémie chez les patients traités par sulfamides hypoglycémiantes ou sous insuline (32).

Les lipides (matières grasses) sont composés d'acides gras qui peuvent être divisés en deux grandes familles. Les acides gras saturés sont à limiter car ils augmentent le taux de LDL (*Low Density Lipoprotein*) - cholestérol dans le sang. Ils se trouvent dans les produits d'origine animale : viande, produits laitiers entiers, beurre, charcuterie, dans l'huile de coco et l'huile de palme.

Les acides gras insaturés sont à privilégier. Ils sont présents dans les produits d'origine végétale : olive, arachide, amandes, noix ... Et dans les poissons dits gras : saumon, sardine, maquereau ... Les acides gras insaturés permettent d'augmenter la part de bon cholestérol par rapport au HDL (*High Density Lipoprotein*) - cholestérol. Ils sont riches en oméga 3 qui protègent contre les maladies cardiovasculaires grâce à leurs propriétés arythmogène. Les graisses peuvent être cachées en grande quantité dans les produits industriels. C'est pourquoi il est toujours préférable de privilégier les produits bruts, non transformés, frais et de saison (33).

Les glucides sont divisés en deux groupes car ils n'ont pas tous les mêmes effets sur la glycémie. Les glucides simples regroupent le sucre de table, confiseries, pâtisseries, lait et produits laitiers, fruits et miel. Ils sont rapidement transformés en énergie par l'organisme ou stockés sous forme de lipides par le foie. Les glucides complexes contribuent à stabiliser la glycémie. Ils sont composés de produits céréaliers, légumineuses, légumes secs, féculents (34).

L'index glycémique est un critère de classement des aliments contenant des glucides. Les aliments glucidiques font varier la glycémie de manière différente en fonction de leur index glycémique. Il correspond au pouvoir hyperglycémiant des aliments, sur une échelle numérique. Le glucose a un index glycémique égal à 100, c'est l'index de référence. Cet index apporte au patient une indication du pouvoir glycémiant de chaque aliment et il faut privilégier les aliments à index glycémique faible ou moyen. La consommation de glucides simples est à limiter, mais leur consommation est utile pour le resucrage en cas d'hypoglycémies (27).

Les apports en sel doivent se limiter à 5 g par jour maximum.

3. Diabète et activité physique

L'activité physique comprend tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne et pas uniquement la pratique sportive. L'activité physique est caractérisée par quatre paramètres : le contexte, la fréquence, la durée et l'intensité. Trois types d'activité physique se distinguent. Les activités d'endurance sont d'intensité faible ou modérée et de longue durée. Les activités de résistance sont de plus faible durée mais d'intensité élevée. Les activités en alternance entre endurance et résistance (5).

La sédentarité correspond à des activités dont la dépense énergétique totale est proche de la dépense énergétique de repos. Il s'agit d'activités écran. L'indicateur de sédentarité le plus utilisé est le temps passé devant un écran (5).

La sédentarité est un facteur associé à l'insulinorésistance. Les effets bénéfiques d'une alimentation équilibrée sont majorés par la pratique d'une activité physique régulière. Les mesures d'hygiène de vie ont pour but de contribuer à l'équilibre métabolique, de prévenir la survenue des complications, de favoriser le suivi au long cours et l'observance. L'activité physique fait partie des mesures d'hygiène de vie.

De façon générale, l'OMS recommande 30 minutes d'activité physique modérée par jour pour les adultes entre 18 et 64 ans (31). Ces recommandations sont associées à une diminution de 30% de la mortalité globale, chez le sujet jeune comme chez le sujet âgé (5).

La pratique d'une activité physique régulière apporte de nombreux bénéfices pour la santé. Elle améliore les capacités musculaires, dont le muscle cardiaque, et la solidité osseuse. Elle participe à la réduction du risque cardiovasculaire, permet la maîtrise du poids, augmente la souplesse et l'endurance à l'effort, favorise le sommeil, diminue le stress et permet de se sentir en forme (35).

Une relation dose/réponse linéaire existe entre le niveau d'activité physique habituel et la survenue du diabète de type 2. Plus de 58% des diabètes peuvent être prévenus en associant une activité physique régulière à une perte de poids.

L'effet préventif de l'activité physique n'est pas expliqué seulement par ses effets sur le poids. La pratique régulière d'activité physique chez un patient diabétique améliore l'équilibre glycémique et diminue le risque cardiovasculaire (5).

Pour un patient diabétique, le glucose apporté par l'alimentation reste dans le sang au lieu de pénétrer dans les cellules pour y être transformé en énergie ou stocké. L'activité physique nécessitant de l'énergie, les cellules vont d'avantage utiliser le sucre qui circule dans le sang. C'est pourquoi l'activité physique agit favorablement sur les résultats de l'hémoglobine glyquée. Elle participe à l'atteinte des objectifs fixés avec le médecin. Elle contribue aussi à diminuer le risque de survenue de complications de la pathologie au niveau du cœur et des vaisseaux (35).

Un patient traité par antidiabétiques oraux, doit avoir une collation à disposition lors de la pratique d'une activité physique. Chez un patient traité par insuline, la dose d'insuline rapide injectée avant l'activité physique doit être diminuée. Si l'activité physique n'était pas prévue, une collation glucidique est nécessaire. Le repas suivant l'activité physique doit contenir une quantité plus importante de glucides à index glucidique bas (27).

La mise en place de l'activité physique doit être progressive. La phase de remise en condition physique est prévue sur une période de 2 à 3 semaines, à raison de 3 séances par semaine. Cependant, une évaluation médicale est indispensable avant toute prescription d'activité physique (36). L'activité physique est à adapter en fonction de son intensité (figure 10).



Figure 10 : Équivalence temps et activité physique (37)

Dans le cadre du diabète de type 2, le médecin traitant peut établir une prescription de l'activité physique adaptée, qui précise les objectifs recherchés et les contre-indications propres au patient (37).

La prescription de l'activité physique se fait en six étapes :

- Évaluation de l'activité physique
- Évaluation des bénéfices
- Évaluation des risques
- Évaluation et soutien de la motivation
- Fixer les objectifs et mise en route du projet
- Évaluation et ajustement : réajuster, encourager et renforcer

La prise en charge est globale et adaptée au patient (5).

L'alimentation est un acte essentiel et naturel de notre vie quotidienne, qui permet le maintien des fonctions vitales du corps humain. Nous avons pu voir à travers cette partie que l'alimentation joue un rôle essentiel sur notre santé.

Des études sont faites pour permettre la mise en place de nouvelles mesures gouvernementale en matière d'alimentation et de nutrition, pour l'ensemble de la population, toujours dans l'idée de promouvoir une alimentation favorable à la santé de tous.

L'alimentation équilibrée permet de lutter contre un grand nombre de maladies cardiovasculaires, cancers, obésité, et diabète de type 2. Dans le cadre du diabète de type 2, mise en place d'une alimentation équilibrée débute par l'évaluation des besoins nutritionnels. La démarche englobe les comportements et signaux alimentaires, qui sont propres à chacun. Une enquête alimentaire est menée auprès du patient, qui permet une prise en charge globale.

L'alimentation et l'activité physique sont tout aussi importants que les traitements médicamenteux dans le traitement du diabète de type 2. L'activité physique participe à l'atteinte des objectifs fixés avec le médecin ; agit favorablement sur les résultats de l'hémoglobine, diminue la survenue de complications du diabète.

Partie 3 : Rôle de l'alimentation dans la réversion du diabète de type 2

I. Échec de la prévention et de la gestion du diabète de type 2

1. Limites des directives actuelles

Les directives actuelles ont été décrites dans les parties précédentes. Elles incluent une série de recommandations précises qui ont pour but de maîtriser l'évolution de la maladie. Ces recommandations regroupent l'activité physique, l'alimentation, les traitements médicamenteux et l'autosurveillance. Cependant, ces recommandations ont des limites. En effet, elles ne permettent pas de stopper la progression de la maladie à long terme (38).

Le diabète continue de progresser, ce qui illustre l'échec des mesures de prévention. Elles restent insuffisantes pour s'opposer à l'évolution de la maladie. Les deux principaux facteurs s'opposant à cela sont les erreurs alimentaires et la sédentarité.

L'équilibre glycémique d'une majorité des patients n'est pas atteint. Cela génère des complications plus ou moins sévères, pouvant altérer la qualité de vie des patients et / ou entraîner une mortalité précoce. Les complications du diabète sont responsables de dépenses considérables. De plus, le dépistage de la maladie se fait tardivement. L'éducation thérapeutique des patients est insuffisante et conduit à une mauvaise observance. Tous ces facteurs expliquent en partie les limites des directives actuelles (39).

Globalement, le diabète progresse de façon inexorable, comme l'illustre la figure 11. En 2003, 194 millions de personnes étaient diabétiques (type 1 et 2 confondu). En 2019, 463 millions de personnes étaient malades dont 90% de diabétiques de type 2. D'après les estimations, la prévalence du diabète atteindrait 578 millions de personnes d'ici 2030 et 700 millions en 2045 (40). Il s'agit de l'une des plus grosses urgences mondiales de santé du XXIème siècle.

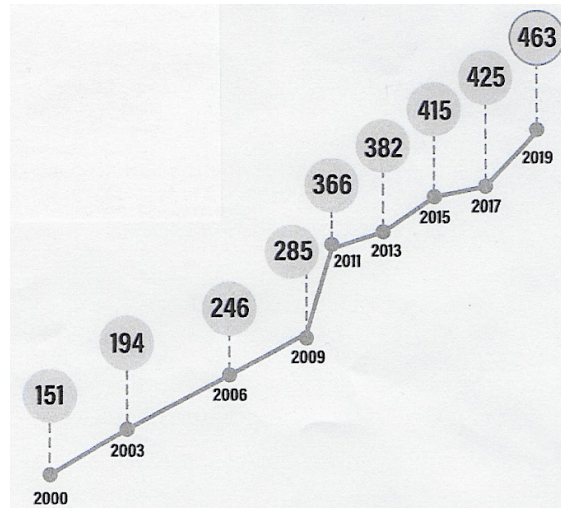


Figure 11 : Progression du diabète entre 20 et 79 ans, en millions de sujets (41)

En ce qui concerne la partie alimentation en France, hormis les recommandations de la HAS, il n'existe pas de protocole défini pour réaliser l'éducation diététique du patient diabétique de type 2 en médecine générale. Plusieurs obstacles peuvent être rencontrés au cours de l'éducation diététique. Les obstacles peuvent être liés aux patients : le degré de motivation, le comportement alimentaire, les représentations de la maladie et les réactions individuelles, la catégorie sociale, les capacités d'apprentissage, l'âge des patients. Les obstacles peuvent venir du médecin généraliste qui manque de connaissances, de support matériel (27).

2. Échec du protocole de lutte contre le diabète de type 2

Généralement, l'échec du protocole de lutte contre le diabète est attribué au malade, qui ne serait pas capable de l'appliquer correctement. Or, une étude autrichienne publiée en 2010, montre que le patient n'est pas le problème. Cette étude s'intéresse au protocole Autrichien, identique à celui des associations de diabète canadienne et américaine. Elle inclue 1500 patients, divisés en deux groupes : intervention et témoin (38).

Le groupe témoin est suivi par des médecins généralistes, ayant pour formation le protocole actuel de lutte contre le diabète de type 2. Les médecins ont effectué les soins habituels. Le groupe d'intervention a été encadré par des médecins formés particulièrement pour soutenir les diabétiques.

Ces médecins ont reçu une formation incluant dix heures de cours de formation en face à face, conçue par l'association autrichienne du diabète, concernant la mise à jour des soins du diabète, la gestion des soins en pratique ; neuf heures de formation sur l'éducation des patients, comprenant un contact direct supervisé avec des groupes de trois à douze patients ; de la documentation standardisée sur les examens physiques, les tests et résultats de laboratoire, les différents complications du diabète ; les soins interdisciplinaires structurés ; les objectifs thérapeutiques décidés avec le patient tous les trois mois. (41).

Les résultats de l'étude ne sont pas concluants en dépit d'un accompagnement régulier de la part d'un professionnel de santé formé au protocole recommandé par les autorités médicales. En effet, après environ un an d'accompagnement, l'HbA1c a diminué de 0,41% dans le groupe d'intervention et de 0,28% dans le groupe témoin. La différence n'est pas significative (41). A la fin de l'étude, les deux groupes avaient un taux d'HbA1c de 7,1% en moyenne. Même si le groupe d'intervention a réussi à diminuer son IMC de 0,3 alors que le groupe témoin a conservé le même poids de départ, cette perte de poids reste négligeable par rapport à ce qui était souhaité. Le taux de cholestérol des patients du groupe d'intervention a également diminué (38). Le contrôle métabolique pour les patients atteints de diabète de type 2 n'est pas amélioré de façon significative. L'avantage mesuré dans les résultats du groupe d'intervention ne suffit pas à apporter de meilleurs résultats pour les patients (41).

Le protocole actuel recommandé par les associations de diabète et la communauté médicale, permet dans le meilleur des cas de limiter les dégâts mais n'empêche pas l'évolution de la maladie (38).

D'autre part, les patients présentent généralement des lacunes concernant leur connaissances en matière d'éducation thérapeutique et de mesures hygiéno-diététiques. De ce fait, très peu de personnes suivent ces mesures et très peu pratiquent une activité physique régulière. Au cours du temps, des études ont montrées que l'observance et l'adhésion thérapeutique sont des notions difficiles à suivre pour les patients (42).

Une étude a été réalisée, afin d'évaluer les attentes éducatives des patients. 52% des patients déclarent ne pas avoir bénéficié d'une éducation thérapeutique globale, c'est-à-dire sur les mesures hygiéno-diététiques et sur l'activité physique.

D'après l'étude de l'ENTRED, les patients souhaitent recevoir des informations supplémentaires sur l'alimentation, les complications du diabète et l'amélioration de leur qualité de vie. (27)

3. Arrêter l'épidémie

Le protocole standard de lutte contre le diabète de type 2 ne permet pas de guérir la maladie, ne permet pas de stopper l'évolution, ni de prévenir son apparition. Plusieurs approches de prévention existent. Cependant, pour être efficace, la prévention doit cibler les populations les plus susceptibles de développer le diabète. En effet, pour avoir un effet positif notable sur l'espérance de vie en santé de la population et sur le système de santé directement, il faudrait cibler les personnes les plus à risque de développer un diabète.

De manière générale, en appliquant les règles hygiéno-diététiques recommandées par les associations de diabète, la probabilité de souffrir du diabète sur une période de 3 ou 4 ans est réduite de 50%. Ce pourcentage dépend de la probabilité initiale de chaque individu de passer au stade diabétique. Dans l'absolu, ces changements fondamentaux réduisent seulement de 5% le risque de développer cette maladie. Toute la difficulté du défi se retrouve ici : la plupart des patients pré-diabétiques ne passeront pas au stade diabétique au cours des prochaines années. Il est par conséquent compliqué de convaincre les pré-diabétiques de changer leurs habitudes de vie.

Une étude américaine, montre qu'en se concentrant sur un groupe d'individu à risque élevé de développer un diabète, il est possible d'offrir de meilleurs résultats. En effet, on passe de 29%, près d'une chance sur trois dans le groupe témoin à 14% donc une chance sur sept dans le groupe d'intervention. Cet avantage persiste dix ans plus tard (38).

Malgré la preuve que les changements de style de vie produisent des avantages directs, la réticence au changement est beaucoup plus forte que la simple prise de médicaments. Or, l'effet positif des médicaments diminue beaucoup plus rapidement que l'effet positif d'un changement de style de vie. Les médicaments n'agissent pas sur les causes de la maladie.

Les traitements peuvent réduire de 20% le passage au stade suivant du diabète, alors qu'un changement de mode de vie induit une diminution de 50%.

Il est nécessaire d'identifier les patients pré-diabétiques, afin de pouvoir se concentrer sur les personnes qui courent le plus de risques de développer un diabète de type 2. Il faut pour cela déterminer des valeurs seuils, dans le but de cibler les patients plus à risque passer au stade diabétique dans un avenir proche, justifiant des changements de mode de vie. En étant ciblées, les interventions précoces et rapides permettent de réduire considérablement les risques, ou de ralentir la progression de la maladie. Ce qui permet d'augmenter l'espérance et la qualité de vie des patients et d'éviter des coûts importants au système de santé.

La prévention et la gestion du diabète par le système de santé sont un échec. La maladie continue de progresser dans le monde et les traitements ne permettent pas de l'enrayer. Des solutions, vues dans les prochaines sous parties, pouvant conduire à la rémission et à la guérison du diabète existent.

Les deux études qui vont suivre sont les travaux de Roy Taylor, un physiologiste de l'université de Newcastle au Royaume-Uni. Il utilise la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire pour étudier le métabolisme. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire est un outil qui permet de détecter directement la présence de corps gras à l'intérieur des organes. Cette technique lui a permis de découvrir, comme d'autres chercheurs, que la présence de corps gras dans le foie et le pancréas contribue à diminuer la production d'insuline par les cellules β (38).

II. Étude 1 : Régime hypocalorique et 6 mois de stabilité pondérale dans le diabète de type 2 : changements physiopathologiques

1. But général

L'étude a été publiée en mai 2016. Elle est prospective : elle porte à la fois sur le présent et sur le futur ; longitudinale, ce qui permet de suivre pendant une longue période un phénomène de santé ; et monocentrique, organisée sur un seul site.

Le diabète de type 2 est considéré comme une maladie chronique irréversible. Le but de cette étude est de montrer qu'un régime très hypocalorique (VLCD : *Very Low Calories Diet*), peut amener à un contrôle glycémique normal. Cette étude teste si cette potentielle normalisation peut perdurer dans le temps. En effet, si la normalisation de la sensibilité hépatique à l'insuline et de la fonction des cellules β est maintenue à long terme, l'approche de la gestion du diabète de type 2 pourrait complètement changer (43).

Ce régime alimentaire très strict engendre une perte de poids similaire à celle causée par la chirurgie bariatrique, en reproduisant les effets de celle-ci sans passer par la table d'opération et amputer un organe. La chirurgie bariatrique est une opération visant à modifier l'appareil digestif de façon à diminuer la quantité de nourriture qui peut être assimilée pour faciliter la perte de poids. La chirurgie bariatrique conduit à une rémission du diabète chez 60 à 80% des patients opérés, grâce à une perte de poids importante (38).

En suivant un VLCD, la glycémie à jeun se normalise en quelques jours et cette normalisation est associée à la diminution rapide de la graisse du foie et au retour d'une sensibilité hépatique normale à l'insuline. La fonction physiologique des cellules β pancréatiques revient après 8 semaines. L'étude évalue la réponse physiopathologique au changement alimentaire. Elle a été conçue pour définir la durabilité sur six mois des changements cliniques et physiopathologiques à la suite d'un VLCD et le retour à une alimentation isocalorique.

Le critère de jugement principal est la glycémie à jeun à six mois après le régime très hypocalorique et le retour à une alimentation normale. Les patients répondeurs ont été définis comme atteignant une glycémie à jeun inférieure à 7 mmol/L après le retour à un régime isocalorique. Cette étude n'inclus pas de groupe témoin. La comparaison principale est le changement entre la perte de poids à la suite du VLCD et à la fin des six mois de maintien chez les répondeurs (43).

2. Clinique des patients recrutés

Trente patients atteints de diabète de type 2 ont été recrutés pour l'étude et sont atteints d'une maladie de courte durée (< 4 ans) ou de longue durée (> 8 ans), ceci dans le but de voir l'effet sur une maladie récente et ancienne. Les critères d'inclusion sont un âge entre 25 et 80 ans et un IMC de 27 à 45 kg/m². Des critères d'exclusion sont également définis : une perte de poids récente supérieure à 5 kg ; traitement avec des thiazolidinediones, agonistes du GLP-1, stéroïdes ou antipsychotiques atypiques ; HbA1c > 9,5% ; créatinine sérique > 150 µmol/L ; consommation d'alcool supérieure à 3 verres par jour pour les femmes et 4 pour les hommes.

Tous les traitements antidiabétiques (agents oraux ou insuline) ont été arrêtés avant l'étude. Les traitements hypolipémifiants ont été maintenus. Les médicaments antihypertenseurs ont été diminués au cas par cas tout au long de l'étude.

3. Régime alimentaire et protocole expérimental

Le protocole de l'étude se divise en trois phases :

- VLCD pendant huit semaines
- Retour progressif à un régime isocalorique sur deux semaines
- Programme de maintien de poids structuré et individualisé pendant six mois

Le VLCD est une formule diététique liquide composée de 43% de glucides, 34% de protéines et 19,5% de matières grasses pour un total de 624 kcal/jour, réparties en trois prises par jour (43).

En complément, 240 g de légumes non féculents peuvent être consommés dans la journée. L'apport énergétique totale varie entre 624 et 700 kcal/jour. Les participants ont pour recommandations de boire 2 L de boissons sans calories par jour et de maintenir leur niveau d'activité physique habituel. Afin d'optimiser l'adhésion et la motivation des participants, un soutien individuel a été mis en place chaque semaine par téléphone, e-mail, sms ou en face à face.

Pendant la phase du retour progressif à un régime isocalorique, les aliments solides sont réintroduits progressivement pendant 7 jours. Un repas remplace un substitut de repas tous les 3 jours. L'apport isocalorique a été déterminé individuellement à partir de la dépense énergétique au repos, mesurée par calorimétrie indirecte (43).

La calorimétrie indirecte est la méthode de référence pour mesurer la dépense énergétique au repos (44). Elle repose sur l'équivalence entre l'énergie utilisée dans l'organisme et celle convertie à partir de l'oxydation des nutriments. La consommation globale d'oxygène est utilisée comme témoin de la dépense énergétique (45). La calorimétrie indirecte mesure la consommation de dioxygène et la production de dioxyde de carbone de l'individu (46).

Lors de cette phase de réintroduction progressive, les études ont été menées jusqu'à 6 jours après le retour complet aux aliments solides. Pour définir le groupe de répondeurs, le seuil standard de rémission du diabète est utilisé : la glycémie à jeun doit être inférieure à 7mmol/L (43).

Enfin, pendant la phase de maintien de poids de 6 mois, les patients sont encadrés et soutenus par un programme individualisé structuré et basé sur l'établissement d'objectifs, la planification d'actions et l'identification des obstacles, avec des examens mensuels. L'objectif principal de cette phase est de prévenir la reprise de poids par des conseils diététiques individualisés guidés par l'évolution du poids de chaque patient. L'activité physique est toujours encouragée, mais le comportement alimentaire est la priorité. Pendant cette troisième phase, la reprise de traitements hypoglycémisants est recommandée si la glycémie à jeun dépasse 10 mmol/L à deux reprises.

Les participants peuvent être exclus de l'étude, s'ils ne sont pas en mesure d'atteindre l'objectif de perte de poids de 3,8% du poids corporel à la semaine 1 du VLCD. Sur les 30 participants, un seul n'a pas été en mesure d'atteindre l'objectif de perte de poids et a quitté l'étude après la première semaine. 29 des 30 participants ont terminé les trois phases du protocole et ont permis la collecte de données à chaque moment.

De nombreuses mesures ont été réalisées tout au long de l'étude : la production hépatique de glucose et la sensibilité à l'insuline ; mesure des taux de production de VLDL – triglycérides hépatiques ; évaluation de la fonction des cellules β ; composition corporelle et teneur en triglycérides intra-organiques. (43).

4. Résultats et conclusion

Tout d'abord, le poids a diminué pour l'ensemble du groupe. Il est passé de $98,0 \pm 2,6$ kg au départ à $83,8 \pm 2,4$ kg pendant le VLCD et est resté à $84,7 \pm 2,5$ kg après les 6 mois de maintien (figure 12 C). Après la mise en place l'alimentation isocalorique, 40% soit 12 participants sur 30 ont une glycémie à jeun inférieure à 7,0 mmol/L. Ce sont les patients répondeurs.

À la suite des 6 mois de maintien de la perte de poids, 43% soit 13 participants sur 30 ont une glycémie à jeun inférieure à 7 mmol/L et cela sans reprise des traitements hypoglycémiant. Dans le groupe des patients répondeurs, la glycémie à jeun est passée de $8,9 \pm 0,7$ à $6,2 \pm 0,1$ mmol/L sous régime isocalorique post-VLCD et reste constante sans médicaments hypoglycémiant à $6,2 \pm 0,3$ mmol/L.

La glycémie à jeun diminue également chez les patients non-répondeurs, mais pas suffisamment pour atteindre les valeurs seuils. Elle passe de $13,2 \pm 0,6$ à $10,9 \pm 1,1$ et reste constante en phase de maintenance à $9,4 \pm 0,7$ mmol/L. Dans le groupe des non-répondeurs, six patients ont repris un traitement pendant la phase de 6 mois de maintenance (deux sous metformine uniquement ; trois sous metformine et sulfamide hypoglycémiant ; et un sous insuline) (figure 12 A).

L'HbA1c est stable tout au long des 6 mois de maintien : entre 5,8 et 5,9 % chez les patients répondeurs et entre 8,0 et 7,8 % chez les patients non répondeurs (figure 12 B).

La pression artérielle dans le groupe de répondeurs se normalise et reste stable au cours de la période de maintien du poids de 6 mois. De même pour les taux de triglycérides et de cholestérol non-HDL. Dans le groupe de patients non-répondeurs, la pression artérielle, le taux de triglycérides et de cholestérol non-HDL évoluent de la même façon, mais les chiffres restent plus élevés (tableau 4). Au départ, 17 participants prenaient des antihypertenseurs. L'étude a permis de diminuer les doses ou arrêter le traitement chez 8 participants. (43)

- **Caractéristiques cliniques des répondeurs par rapport aux non-répondeurs**

Les répondeurs (n = 12 ; 8 hommes, 4 femmes) avaient du diabète depuis moins longtemps, un peu moins de 4 ans, et étaient plus jeunes, environ 52 ans, que les non-répondeurs (n = 17 ; 7 hommes, 10 femmes). La glycémie à jeun atteinte après VLCD est positivement corrélée avec la durée du diabète. La masse grasse totale est plus élevée chez les non-répondeurs au départ, bien que le poids initial ou l'IMC ne soit pas différent entre les non-répondeurs et les répondeurs.

- **Modifications des hormones plasmatiques et des métabolites**

Les répondeurs sont caractérisés par un taux d'insuline sérique de base plus élevé sur les non-répondeurs. Cette carence relative en insuline se traduit chez les non-répondeurs par des taux de corps cétoniques à jeun et d'acides gras libres plus élevés.

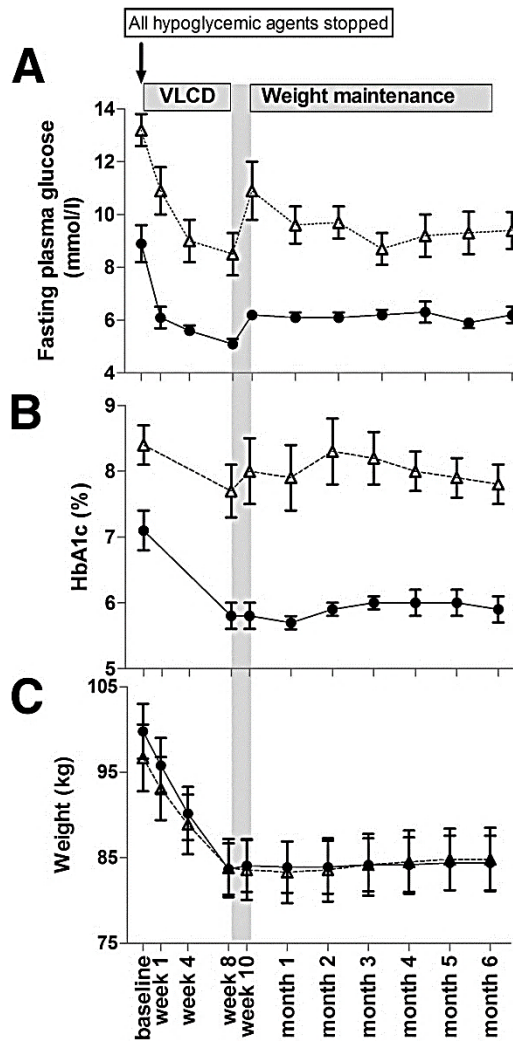


Figure 12 : Variations de la glycémie à jeun (A), de l'HbA1c (B) et du poids (C) au cours de l'étude chez les répondeurs (●) et chez les non-répondeurs (Δ) (45)

	Responders (n = 12)			Nonresponders (n = 17)		
	Baseline	After VLCD	After 6 months	Baseline	After VLCD	After 6 months
Weight (kg)	99.8 ± 3.2	84.1 ± 3.1	84.4 ± 3.2	96.7 ± 3.9	83.6 ± 3.5	84.8 ± 3.7
BMI (kg/m ²)	34.0 ± 0.8	28.6 ± 0.8*	28.7 ± 0.7#	34.4 ± 1.1	29.8 ± 1.1*	30.2 ± 1.1#
Waist-to-hip ratio	0.97 ± 0.02	0.93 ± 0.02*	0.93 ± 0.02#	0.96 ± 0.02	0.91 ± 0.01*	0.92 ± 0.01#
Fat mass (%)	36.2 ± 1.9	30.1 ± 2.0*	31.5 ± 1.9#	42.6 ± 2.2°	37.2 ± 2.0*	40.8 ± 2.5
Serum insulin (mU/L)	20.4 (5.7–48.1)	7.9 (3.4–16.6)*	7.6 (3.1–31.6)#	9.3 (3.9–48.9)°	5.5 (1.4–22.9)*	5.9 (1.2–14.9)#
Serum ALT (units/L)	43 (11–151)	26 (18–42)*	21 (7–27)#	22 (12–61)°	19 (13–47)	18 (9–33)#
Triglycerides (mmol/L)	1.97 ± 0.32	1.25 ± 0.16*	1.15 ± 0.12#	1.30 (0.50–8.10)	1.00 (0.60–2.00)*	1.20 (0.50–3.10)#
Non-HDL cholesterol (mmol/L)	3.6 ± 0.3	2.8 ± 0.3*	2.8 ± 0.3#	3.3 ± 0.3	2.7 ± 0.3*	2.7 ± 0.2#
HDL cholesterol (mmol/L)	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.4 ± 0.1#	1.3 ± 0.1°	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.1
Basal HGP (mg/kg _{ffm} /min)	2.6 (2.2–4.0)	2.4 (2.1–3.5)	2.7 (2.4–3.1)	3.3 (2.6–8.1)	3.0 (2.4–4.5)*	3.2 (2.2–8.6)
Hepatic IR index (mmol · min ⁻¹ · kg _{ffm} ⁻¹ · pmol · L ⁻¹)	2.15 (0.82–5.95)	0.85 (0.30–1.80)	0.75 (0.31–3.72)	1.24 (0.43–6.60)	0.77 (0.16–2.20)	0.76 (0.17–2.40)
Muscle IS (mg/kg _{ffm} /min)	5.9 ± 0.4	7.0 ± 0.6	7.2 ± 0.8	8.9 ± 1.3	9.0 ± 0.9	10.4 ± 1.2#
VAT area (cm ²)	287.0 ± 23.1	191.9 ± 18.9*	179.5 ± 22.3#	289.6 ± 23.7	209.5 ± 22.1*	198.9 ± 4.8#
SAT area (cm ²)	319.6 ± 31.0	232.0 ± 23.1*	238.6 ± 20.3#	285.4 ± 24.7	223.3 ± 23.5*	219.3 ± 22.8#
Systolic BP (mmHg)	142 ± 5	129 ± 7*	128 ± 5#	159 ± 6	139 ± 5*	143 ± 6#
Diastolic BP (mmHg)	91 ± 2	84 ± 4*	82 ± 2#	90 ± 2	84 ± 2*	85 ± 2#

Tableau 4 : Données anthropométriques et métaboliques à jeun chez les répondeurs et les non-répondeurs au départ, après le VLCD et le retour à l'alimentation isocalorique, et après 6 mois de maintien du poids (45)

- **Le Foie**

L'insulinorésistance hépatique s'est améliorée après le VLCD de la même façon dans les deux groupes (figure 13).

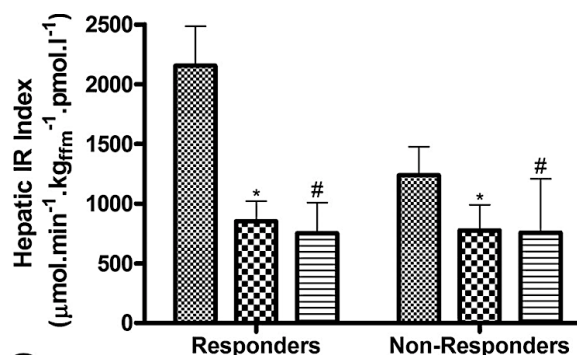


Figure 13 : Insulinorésistance hépatique chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées). (45)

La teneur en triglycérides hépatique est normalisée dans les deux groupes après le VLCD (tableau 4). Il n'y a pas de ré augmentation du taux de triglycérides hépatiques pendant la période de maintien de poids de 6 mois chez les répondeurs et les non-répondeurs (figure 14).

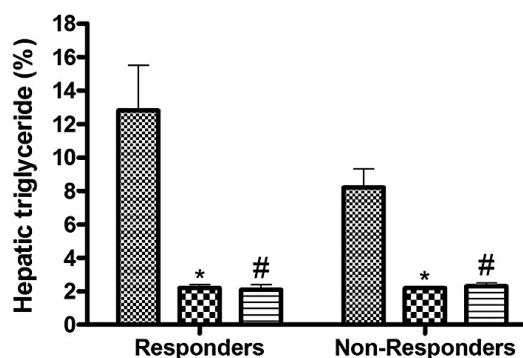


Figure 14 : Teneur en triglycérides hépatiques chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées) (45)

Le taux de production hépatique de triglycérides a diminué de 20% après le VLCD dans les deux groupes et reste stable pendant les 6 mois de maintien de poids. Ce taux était similaire dans les deux groupes au départ (figure 15).

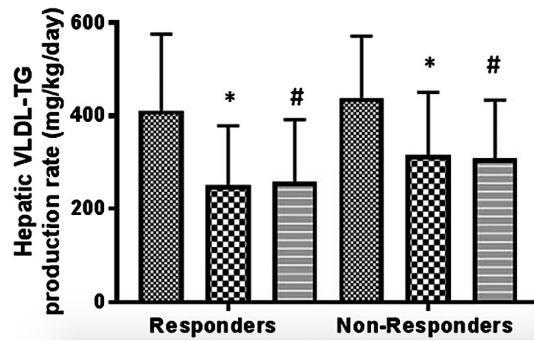


Figure 15 : Production hépatique de triglycérides chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées) (45)

- **Le pancréas**

Dans le groupe des non-répondeurs, la réponse insulémique de première phase était beaucoup plus faible dès le départ. La capacité maximale de sécrétion d'insuline était également altérée. La réponse insulémique de première phase s'est améliorée chez les répondeurs et a légèrement augmentée chez les non-répondeurs (figure 16 A).

La sécrétion d'insuline de première phase n'a pas varié pendant la phase de maintien du poids dans les deux groupes de patients. La capacité maximale de sécrétion d'insuline dans les deux groupes n'a pas changé.

En ce qui concerne la teneur en graisse du pancréas (figure 16 B), au départ le niveau de graisse du pancréas était le même chez les répondeurs et les non-répondeurs. Après le VLCD, une diminution significative est notable dans les deux groupes. La teneur en graisse du pancréas reste stable pendant la phase de maintien du poids. (43)

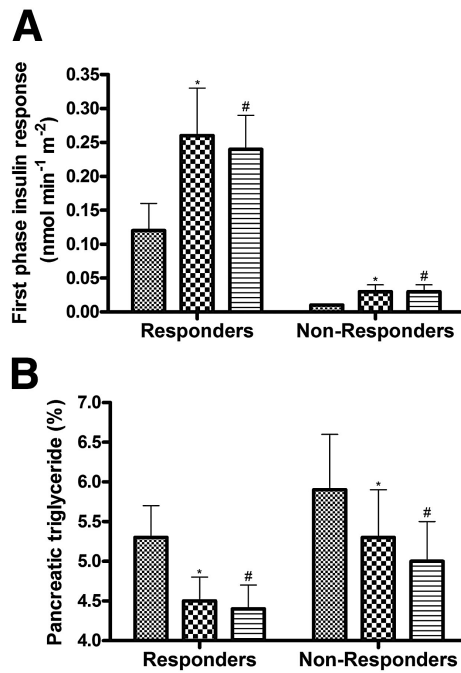


Figure 16 : Modification de la réponse insulinique de première phase (A) et de la teneur en triglycérides pancréatiques (B) chez les répondeurs et non-répondeurs au départ (barres hachurées), après VLCD (damier) et après 6 mois de maintien du poids (barres rayées) (45)

- **Tissus adipeux et muscle**

Au départ, il n'y avait pas de différence entre les zones de tissu adipeux viscéral ou sous-cutané chez les patients répondeurs et non-répondeurs. Après le VLCD, ces zones ont diminué et sont restées constantes au cours des 6 mois de suivi. Cette étude n'a pas permis de relever une amélioration significative de la sensibilité musculaire à l'insuline après les huit premières semaines de VLCD (43).

- **Conclusion**

L'étude permet de démontrer que chez 40% des participants qui ont répondu au VLCD en atteignant une glycémie à jeun inférieure à 7mmol/L, la rémission du diabète de type 2 dure au moins 6 mois. Les patients répondeurs reviennent à des taux de glycémie non-diabétique, c'est-à-dire que la sécrétion d'insuline est améliorée et se maintient sans traitements hypoglycémifiants.

La sensibilité hépatique à l'insuline est améliorée chez tous les participants. La phase de maintien de poids est structurée et individualisée, ce qui permet maintenir un poids stable.

La perte de poids est à l'origine d'une normalisation de la teneur en graisse du foie et de la sensibilité à l'insuline chez les répondeurs et les non-répondeurs. Aucune redistribution de la graisse n'a été observée dans le foie. L'atteinte d'une teneur normale en graisse hépatique, montre une diminution de 20% du taux de production de VLDL (*very low density lipoprotein*) aussi appelé mauvais cholestérol lorsqu'il est présent en trop grande quantité.

Les patients répondeurs se différencient par des taux d'insuline plasmatique de base plus élevés et un degré de réponse des cellules au glucose supérieur. Les patients non-répondeurs sont caractérisés par des signes de carence en insuline au départ et un manque de capacité à régénérer la sécrétion d'insuline. Il a été observé chez les patients répondeurs et non-répondeurs une récupération de la capacité sécrétoire d'insuline à des niveaux non diabétiques. L'évaluation de la fonction des cellules β a été réalisée avec un bolus d'arginine, permettant d'évaluer la capacité maximale de sécrétion d'insuline. La réponse induite par l'arginine est constante et implique la persistance du mécanisme de sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2 malgré la perte de réactivité des cellules au glucose. Ceci est cohérent avec le fait que dans le diabète de type 2, les cellules se différencient mais sont toujours présentes.

L'exposition chronique des cellules pancréatiques à un taux d'acides gras élevé diminue la capacité de ces cellules à répondre à l'augmentation du taux de glucose dans le sang. Les données de l'étude suggèrent que l'élimination de l'excès de graisse permet la récupération de la fonction des cellules β .

L'inversion continue du diabète de type 2, actuellement démontrée dans l'étude, indique que cette pathologie est uniquement une réponse à la surnutrition. En effet, lorsque l'approvisionnement alimentaire devient limité la prévalence du diabète de type 2 diminue. Une application thérapeutique du VLCD pour le diabète de type 2 serait possible si une inversion à vraiment long terme peut être obtenue en soins primaires. En effet, pour le moment les données confirment l'inversion du diabète de type 2 pendant au moins 6 mois. Une étude est en cours pour répondre à cette problématique. Il faut prendre en compte la probabilité que les répondeurs restent indemnes de diabète indéfiniment si bien sûr ils conservent les bonnes habitudes alimentaires acquises pendant l'étude sous le contrôle de nutritionnistes.

Même si pour les non-répondeurs le niveau de glucose plasmatique ne se normalise pas, l'impact de la perte de poids sur la pression artérielle et sur le taux de lipides dans le sang n'est pas négligeable. L'effet d'une période pendant laquelle la glycémie est normale confère des avantages en diminuant le risque de complications, même si plus tard l'hyperglycémie réapparaît.

L'approche de cette étude a beaucoup moins de chance de réussir chez des personnes qui ont échoué à plusieurs reprises de perdre du poids. Cependant, le faible taux d'abandon indique que le VLCD s'avère acceptable. La raison principale rapportée est l'absence de faim à ce niveau d'apport calorique.

Les limites de l'étude sont à prendre en compte. Moins de la moitié des participants (12 sur 30) ont été classés comme répondeurs. L'étude a une petite taille d'échantillon. C'est une étude physiopathologique visant à obtenir la preuve d'un concept. Des études de plus longue durée et de plus grande ampleur sont maintenant nécessaires pour définir ce protocole comme traitement clinique de routine.

Le diabète de type 2 peut maintenant être considéré comme un syndrome métabolique potentiellement réversible grâce à une perte de poids. Il s'agit d'un changement de paradigme important. Pour les personnes atteintes de diabète de type 2 disposées à changer de mode de vie, la santé métabolique peut être retrouvée et maintenue sur le long terme. (43)

III. Étude 2 : Rémission du diabète de type 2 nécessite une diminution de la teneur en graisse du foie et du pancréas mais dépend de la capacité de récupération cellulaire

1. But général

Cette étude a été publiée en août 2018, par Roy Taylor également. Le diabète de type 2 a été longtemps considéré comme permanent et progressif.

Le but de l'étude est de démontrer qu'une perte de poids importante peut entraîner une normalisation de la graisse au niveau du foie et du pancréas, et que cette perte de poids est associée à une récupération durable de la fonction des cellules β et à un contrôle glycémique non diabétique.

Il a été démontré que près de la moitié des personnes atteintes de diabète de type 2 précoce (depuis moins de 6 ans), peuvent retrouver un contrôle glycémique non diabétique sur le long terme, en utilisant une méthode efficace pour atteindre et maintenir une perte de poids. Les facteurs à l'origine du retour de l'organisme à un métabolisme du glucose non diabétique ne sont pas encore bien déterminés (47).

2. Clinique des patients recrutés et protocole

Les études sont menées sur un groupe de 90 personnes atteintes de diabète de type 2 depuis moins de 6 ans et qui ont un taux d'HbA1c supérieur à 6,5% (figure 17). Les patients âgés de 20 à 65 ans sont répartis en deux sous-groupes : un groupe d'intervention de 64 personnes et un groupe contrôle de 26 personnes. Le groupe d'intervention reçoit un régime hypocalorique alors que pour le groupe contrôle rien ne change, ils continuent la prise de leurs traitements habituels. Des patients ont quittés l'étude au cours des différentes phases (47).

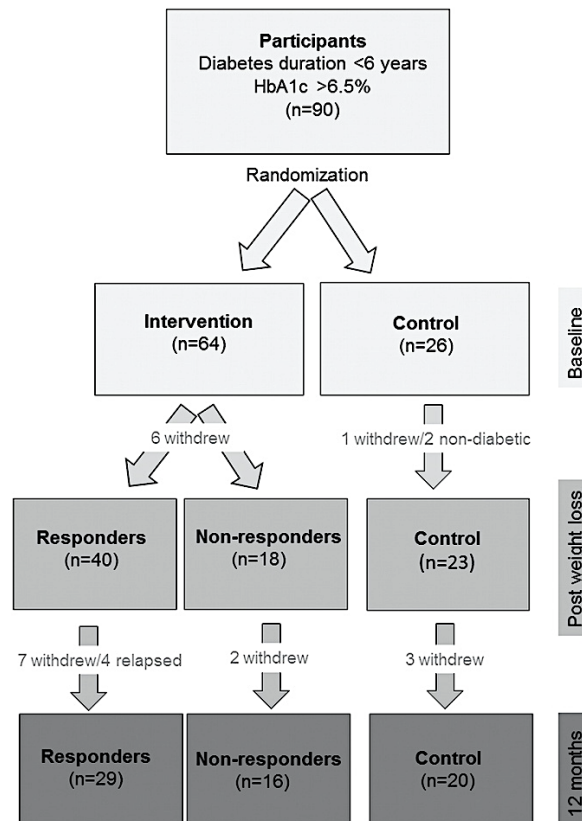


Figure 17 : Randomisation de l'étude et taille de l'échantillon (50)

La figure 18 illustre les étapes du protocole de l'étude. La première phase est une perte de poids pendant 4 mois, suivi d'une réintroduction alimentaire progressive (SFR) et une phase de 12 mois de maintien de poids.

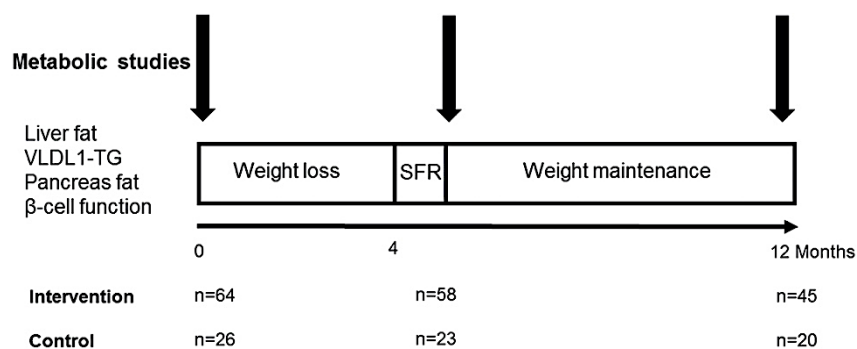


Figure 18 : Protocole d'étude (50)

Les sujets du groupe d'intervention ont arrêté tous les médicaments antidiabétiques au jour 1 du programme de perte de poids.

3. Résultats et conclusion

Les répondeurs et les non-répondeurs avaient les mêmes caractéristiques cliniques à la base. Les sujets répondeurs sont définis comme atteignant un taux d'HbA1c inférieur à 6,5% et de glycémie inférieure à 1,26g/L sans aucun médicament antidiabétique pendant au moins 2 mois. L'âge, le poids (figure 19 A) et le sexe sont similaires. Au départ, la glycémie à jeun des patients répondeurs n'est pas significativement plus basse (figure 19 B), de même pour le taux d'HbA1c (figure 19 C) (47).

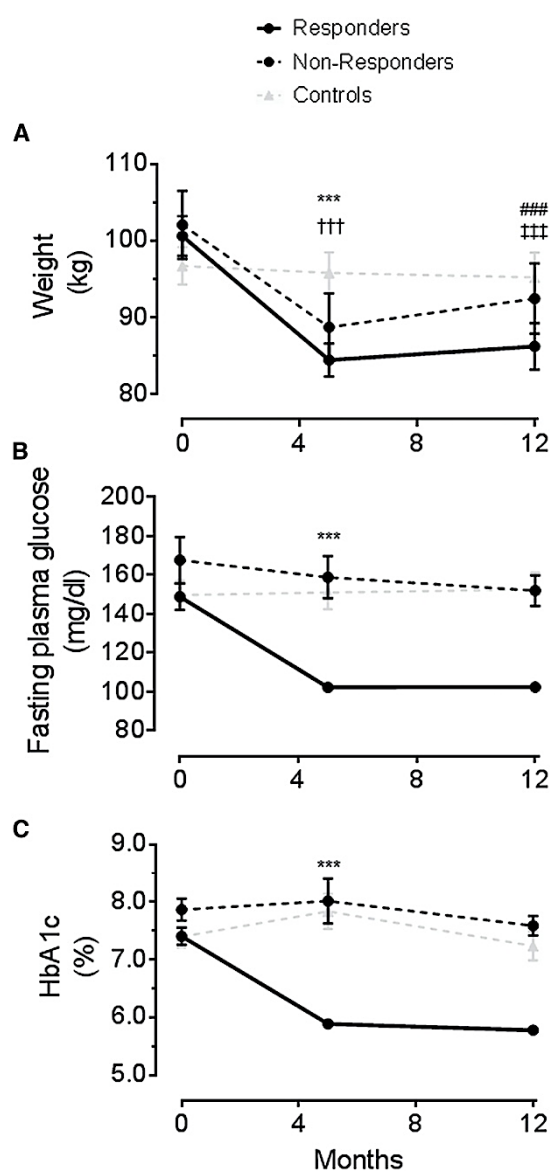


Figure 19 : Modifications du poids (A), de la glycémie à jeun (B) et de l'HbA1c (C) au sein du groupe d'étude à J0, après la perte de poids (5mois) et à 12 mois. Les répondeurs sont représentés par une ligne continue ; les non-répondeurs une ligne en pointillés ; le groupe contrôle par une ligne grise (50)

- **Le poids** (figure 19 A)

Durant la phase des 4 mois de perte de poids, le poids chez les répondeurs (n = 40) est passé de $100,6 \pm 2,5$ kg à $84,4 \pm 2,1$ kg ; et chez les non répondeurs (n = 18) le poids a également diminué de $102,1 \pm 4,4$ à $88,7 \pm 4,4$ kg. Finalement, 9 participants ont abandonné le groupe d'intervention (47).

- **Contrôle de la glycémie**

La perte de poids a permis chez les patients répondeurs de diminuer la glycémie à jeun et la normalisation du taux de glycémie à jeun reste stable jusqu'à 12 mois (figure 19 B), ce qui n'est pas le cas pour les patients non répondeurs. L'HbA1c a diminué chez les répondeurs mais pas chez les patients non-répondeurs (figure 19 C). La différence se maintient entre les deux groupes à la fin des 12 mois. 69% du groupe d'intervention atteint un contrôle glycémique non-diabétique après une perte de poids ; et 64% à 12 mois. Ces résultats sont cohérents avec la première étude.

- **Foie**

La teneur en graisse du foie diminue après la phase de perte de poids dans les deux groupes (figure 20).

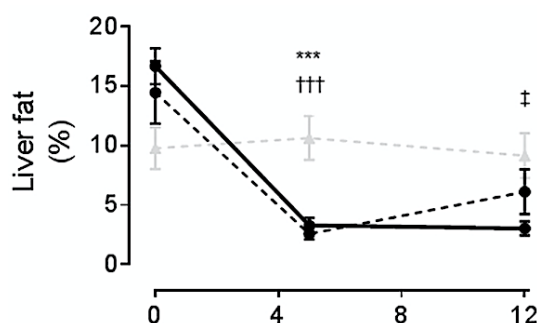


Figure 20 : Modification de la graisse hépatique. Les répondeurs sont représentés par une ligne continue ; les non-répondeurs une ligne en pointillés ; le groupe contrôle par une ligne grise (50)

La variation de la graisse hépatique était similaire. L'augmentation de la graisse du foie lors de la phase de maintien de poids est corrélée au degré de gain de poids. Aucun changement significatif n'est relevé dans le groupe témoin tout au long de l'étude.

L'importance des niveaux élevés de graisse hépatique dans la pathogenèse du diabète de type 2 est maintenant reconnue. En effet, des taux élevés de graisse au niveau du foie sont associés à une résistance hépatique à l'insuline, à une suppression inadéquate de la production hépatique de glucose et à une augmentation de la glycémie plasmatique à jeun. L'étude permet d'observer la réversibilité complète des anomalies hépatiques dans le diabète de type 2 humain (47).

- **Métabolisme des lipides**

De manière générale, la production de VLDL diminue après la perte de poids chez les sujets répondeurs et le taux ne se modifie pas au cours de la phase de maintien. Les sujets non-répondeurs n'obtiennent pas une baisse significative du taux de production et il augmente à nouveau pendant la phase de maintien de poids. On s'intéresse particulièrement au taux de VLDL car c'est un déterminant majeur du taux de triglycérides plasmatiques et la concentration plasmatique de VLDL est proportionnelle à la teneur en graisse du foie.

- **Pancréas**

La perte de poids conduit à une baisse similaire de la graisse intra-pancréatique au sein des deux groupes (figure 21). Il n'y avait pas de différence significative au niveau de la graisse pancréatique au départ entre les patients répondeurs et non-répondeurs. Le taux reste stable dans les deux groupes pendant la phase de maintien jusqu'à 12 mois.

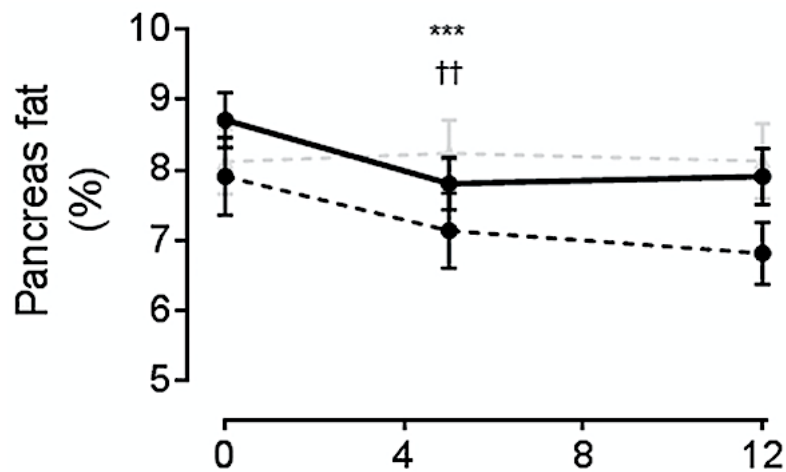


Figure 21 : Modification de la graisse intra-pancréatique. Les répondeurs sont représentés par une ligne continue ; les non-répondeurs une ligne en pointillés ; le groupe contrôle par une ligne grise. (50)

La diminution de la teneur en graisse du pancréas, mesurée par résonance magnétique au cours de la période de restriction calorique de 8 semaines chez les patients diabétiques de type 2 correspond au retour progressif de la sécrétion d'insuline de première phase dans cette étude (47).

- **Fonctions des cellules β**

Le taux d'insuline plasmatique à jeun a diminué au sein des deux groupes pendant la perte de poids. À 12 mois, l'insuline plasmatique à jeun est restée stable dans les deux groupes. Chez les patients répondeurs, l'augmentation de la sécrétion d'insuline plasmatique après la perte de poids est maintenue pendant la phase de maintien du poids à 12 mois.

Il a été établi il y a de nombreuses années, que l'exposition chronique in vitro des cellules β aux triglycérides ou aux acides gras, diminue leur capacité de réponse à une augmentation aiguë des taux de glucose. La diminution de fonction des cellules pancréatique est liée à l'exposition chronique à un excès de lipides. On en revient à la conclusion que le diabète est complètement évitable par restriction de l'apport alimentaire.

Des travaux récents ont permis d'identifier des marqueurs de dédifférenciation dans les îlots de Langerhans des cellules pancréatiques de personnes atteintes de diabète de type 2. On remarque que les patients non-répondeurs ont un taux d'insuline plasmatique à jeun plus faible au départ, des taux d'ALT (alanine aminotransférase : enzyme marqueur de dommage hépatocellulaire (48)) inférieurs et une HbA1c plus élevée. Cela est compatible avec un stade plus avancé et irréversible de dysfonctionnement des cellules β .

C'est la première fois qu'il est démontré qu'une différence dans la durée de la maladie est liée à la capacité de redifférenciation des cellules β . L'approche clinique initiale du diabète de type 2 pourrait être modifiée à la suite de cette observation. Les 6 premières années du diabète de type 2 sont essentielles pour reverser la pathologie. Les données actuelles suggèrent qu'une perte de poids au moment du diagnostic peut être plus appropriée pour prévenir la perte de capacité des cellules β (47).

- **Limites et conclusion**

98% des participants étaient de race blanche et des études comparables dans d'autres groupes ethniques sont nécessaires. Les observations ne portent que sur 12 mois, un suivi de 24 mois est en cours.

Cette étude illustre les changements physiologiques associés à la normalisation du taux de glucose dans le diabète de type 2. On observe aussi les réponses à la perte de poids, qui influent directement sur la normalisation du contrôle glycémique. Une perte de poids de 15% permet d'apporter des changements au niveau du métabolisme lipidique, notamment dans la teneur en graisse du foie. La diminution du taux plasmatique de VLDL induit la diminution de la teneur en graisse intra-pancréatique. Les changements observés restent stables sur les 12 mois d'étude lorsque la perte de poids est maintenue.

Cette étude démontre que la capacité des cellules à récupérer leur fonction à long terme persiste jusqu'à environ 6 ans après le diagnostic. Par conséquent, le paradigme sur la perte irréversible de la fonction des cellules dans le diabète de type 2 est remis en cause.

La perte de poids précoce dans la prise en charge du diabète de type 2 entraîne une correction de la teneur en graisse intra-organes. Le défaut chez les patients non-répondeurs qui ne parviennent pas à revenir à un contrôle glycémique non-diabétique apparaît intrinsèque à la cellule (47).

En résumé, si on s'intéresse à la prévention et à la gestion du diabète de type 2 aujourd'hui, il est facile de mettre en avant les limites des directives actuelles. Les recommandations en vigueur ne permettent pas de maîtriser l'évolution de la maladie et globalement le diabète progresse de façon inexorable.

Les recherches de Roy Taylor modifient la vision actuelle que nous avons du diabète, remettent en question de grandes certitudes et amènent à des pistes très prometteuses concernant la gestion du diabète. Ces découvertes peuvent totalement changer le traitement du diabète. Elles montrent que la maîtrise et la guérison de cette maladie sont possibles.

Pour la première fois, il est prouvé qu'un régime strict peut réduire la glycémie mais également avoir un effet positif sur les causes physiologiques du diabète. C'est un exploit remarquable qui prouve que le diabète est réversible sans médicaments ni intervention chirurgicale.

Ces deux études montrent qu'une réversion du diabète de type 2 est possible lorsqu'il est relativement récent. Les résultats des deux études sont particulièrement intéressants quand on sait que la solution de rechange est un traitement, qui mène progressivement à une dégradation continue de l'état de santé des patients. Les résultats des deux études amènent progressivement vers une compréhension de plus en plus précise de l'interaction entre les molécules lipidiques et le cycle de l'insuline dans le pancréas, le foie et les muscles.

Qu'en est-il pour les 20% de patients diabétiques qui ne sont pas en surpoids ? Le problème ne serait pas le poids total, mais la façon dont le foie et le pancréas réagissent à la présence de graisse. D'après Roy Taylor, une perte de poids peut être envisagée pour permettre au pancréas de retrouver son activité physiologique et il sera possible de regagner du poids en faisant d'avantage travailler les muscles.

Conclusion

L'objectif de cette thèse était de mettre en avant le rôle de l'alimentation dans la guérison du diabète de type 2.

À travers les deux études présentées dans cette thèse, la compréhension de la maladie change et pour la première fois une solution directe vers la guérison est proposée. Elles constituent une véritable révolution dans le monde du diabète.

Les résultats peuvent toutefois poser un problème car ils conduisent à une approche plus simple et très économique du diabète de type 2, qui pourraient déplaire à l'industrie pharmaceutique et aux lobbies du diabète. D'autre part, il est vrai que la réduction calorique pendant la phase de régime est importante et peut constituer un obstacle au regard de la volonté des patients.

Il serait cependant très intéressant que ces découvertes puissent être mises au profit d'un plus grand nombre de personnes atteintes de diabète de type 2. Le pharmacien d'officine, en contact direct avec les patients, pourrait y contribuer au comptoir en promouvant notamment les programmes d'éducation thérapeutique. Il est fondamental que le rôle de l'alimentation dans la réversion du diabète de type 2 soit au cœur de ces programmes d'éducation thérapeutique.

Bibliographie

1. Diabète <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Programme Diabète de l’OMS <http://www.who.int/diabetes/fr/>
3. Incidence (épidémiologie)
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Incidence_\(%C3%A9pid%C3%A9miologie\)&oldid=174442004](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Incidence_(%C3%A9pid%C3%A9miologie)&oldid=174442004)
4. Raverot G. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Les référentiels des collèges, Editions Elsevier/Masson, 2019.
5. Fischer-Ghanassia P, Ghanassia É, Baraut M-C. Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Editions Broché, 2017.
6. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf
7. IMC, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_1_table_dindice_de_masse_corporelle.pdf
8. Principes de dépistage du diabète de type 2 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf
9. SFEndocrino <http://sfendocrino.org/article/1073/item-245-ndash-ue-8-ndash-diabete-de-type-2>
10. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l’adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte
11. L’HbA1c, Fédération Française des Diabétiques
<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c>
12. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
13. Thèse de docteur en Pharmacie : place du pharmacien dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l’éducation thérapeutique patient diabétique. Université de Lorraine, 2011.
14. Centre européen d’étude du Diabète <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/diabete-de-type-2/>
15. Alimentation <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alimentation&oldid=186345078>
16. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>
17. L’alimentation, grand marqueur des inégalités sociales en France, 2017, https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/07/18/l-alimentation-grand-marqueur-des-inegalites-sociales-en-france_5161988_4355770.html
18. La santé par l’alimentation, Ministère des Solidarités et de la Santé, 202, <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-mesures-phares->

detaillées/article/la-sante-par-l-alimentation

19. PNAN : le programme national de l'alimentation et de la nutrition
<https://agriculture.gouv.fr/pnan-le-programme-national-de-l-alimentation-et-de-la-nutrition>
20. Nutri-Score <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/nutri-score>
21. Les limites du Nutri-score, 2020, <https://living-nutrition.be/les-limites-du-nutri-score/>
22. Bien manger pour être en forme <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/alimentation-adulte-manger-forme/alimentation-adulte-manger-forme>
23. Régime méditerranéen, 2021,
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9gime_m%C3%A9diterran%C3%A9en&oldid=186360471
24. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study, *Am J Epidemiol*, 1986, 124:903-915
25. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al, *Lancet*. 1994, 343:1454-1459
26. UNESCO - La diète méditerranéenne <https://ich.unesco.org/fr/listes>
27. Azambourg S, Thèse de docteur en médecine. Alimentation du patient diabétique de type 2: comment l'aborder en médecine générale? Étude qualitative auprès de médecins généralistes de Seine-Maritime. Université de Rouen. 2015.
28. Méthodologie des enquêtes alimentaires
http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_14/site/html/cours.pdf
29. Enquête alimentaire <http://www.uprt.fr/mesimages/fichiers-uprt/hop-alimentation/hop-enquete-alimentaire.pdf>
30. Henry E, Thèse de docteur en médecine, 2002, Validation d'un modèle d'enquête alimentaire simplifiée, utilisable en médecine générale, Université de Lorraine, 2018.
31. Organisation mondiale de la Santé, Programme des Nations Unies pour le développement. Maladies non transmissibles : ce que les chefs d'état et de gouvernement doivent savoir
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255659>
32. Se nourrir en cas de diabète de type 2, VIDAL, <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/alimentation.html>
33. Bien manger avec un diabète : zoom sur les matières grasses,
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/equilibre-alimentaire/bien-manger-avec-un-diabete-zoom-sur-les-matieres-grasses>
34. Glucides : les différents sucres de notre alimentation,
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/equilibre-alimentaire/glucides-les-differents-sucres-de-notre-alimentation>
35. Diabète et activité physique : les fondamentaux
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/activite-physique/diabete-activite-physique-fondamentaux>
36. Thèse de docteur en Pharmacie, 2016, Les règles hygiéno-diététiques du patient diabétique de

type 2, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01317412/document>

37. Activité physique adaptée et diabète de type 2 , VIDAL, <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/activite-physique.html>
38. Comment j'ai vaincu le diabète sans médicaments - N. Mousseau, 2020, <https://www.nutrivi.fr/diabete/comment-j-ai-vaincu-le-diabete-sans-medicaments-normand-mousseau-707>
39. Jaffiol C. Le diabète en 2021 : progrès, échecs et perspectives. Académie des sciences et lettres de Montpellier, 2021.
40. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice, 2019.
41. Sönnichsen AC, Winkler H, Flamm M, Panisch S, Kowatsch P, Klima G, et al. The effectiveness of the Austrian disease management programme for type 2 diabetes: a cluster-randomised controlled trial. BMC Family Practice, 2010, 11:86.
42. Ouazzani M. Thèse de docteur en Médecine, Enjeux de l'échec des mesures hygiéno-diététiques mises en place dans le cadre de l'éducation thérapeutique et de la prévention secondaire des diabétiques de type 2. Aix-Marseille Université, 2018.
43. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. Diabetes Care, 2016, 39:808-15.
44. La calorimétrie indirecte, Singer P, Singer J. 2012
45. La dépense énergétique http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_3/site/html/2.html
46. Les méthodes de mesure de l'apport et de la dépense énergétique https://cache.media.eduscol.education.fr/file/Pluridisciplinaire/08/3/RA19_Lycee_G_1re_ES_Methodes-mesure-energie_1213083.pdf
47. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. 2018
48. Alanine aminotransférase (ALT) <https://www.groupeproxim.ca/fr/article/laboratoires/alanine-aminotransferase-alt>

Bibliographie cours

- E. Tellier, Diabète, L3 pharmacie
- B. Guillet, Les antidiabétiques du diabète de type 2, L3 pharmacie
- C. Cerini, Bases de la diététique, L3 pharmacie
- S. Poitevin, Qualité nutritionnelle et les classes d'aliments, L3 pharmacie
- S. Poitevin, Nutrition et maladies métaboliques, L3 pharmacie

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.