UNIVERSITE MOHAMMED V RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT

ANNEE : 2016 **THESE N° : 43**

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : ……..

PAR :
Mlle Hajar ROMLI
Née le 22 Septembre 1991 à Oujda

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLÉS : Diabète de type 2, Insulinorésistance, Prise en charge, Antidiabétiques.

JURY

M. MA. FAOUZI *Professeur de pharmacologie à la FMP-Rabat*	**PRESIDENT**
M. Y. CHERRAH *Professeur de pharmacologie à la FMP-Rabat*	**RAPPORTEUR**
M. S. AHID *Professeur agrégé de pharmacologie à la FMP-Rabat* **Mme. H. IRAQI** *Professeur agrégé en endocrinologie et maladies métaboliques à la FMP-Rabat* **Mme. F. MOUZOUNI** *Docteur nutritionniste-Service des maladies métaboliques Et endocriniennes au Ministère de la santé-Rabat*	**JUGES**

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Dir. HMIMV***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie biologique
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015

Chef de Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALL

Université Mohamed V Souissi RABAT

Remerciements

A Monsieur le Professeur MA. FAOUZI,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider la soutenance de cette thèse et de l'attention que vous avez portée à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Y. CHERRAH,

Merci d'avoir dirigé cette thèse et merci du temps et de l'énergie que vous lui aviez consacré. Travailler sous votre aimable direction fut une découverte tant agréable qu'enrichissante à la fois grâce à vos qualités scientifiques que par votre écoute, votre disponibilité et votre gentillesse. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur S. AHID, Madame H. IRAQI et Madame F. Mouzouni,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Je vous suis reconnaissant pour le travail que vous fournissez quotidiennement pour l'essor de la spécialité de pharmacie. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A l'ensemble de mes professeurs,

Pour leur enseignement et leur formation. Ce fut toujours agréable d'apprendre sous leur enseigne.

Dédicaces

A mes parents, mes frères et à toute ma famille,

Pour leur soutien moral, affectif et matériel en toutes circonstances. Merci de m'avoir accompagné et de m'avoir inculqué les valeurs humaines tout au long de ces années … J'en suis là aujourd'hui grâce à vous.

A tous mes amis/amies,

A mes amis (es) qui ont partagé avec mois les 7 années d'études, particulièrement les périodes de révision et les moments de détente qui ont suivi les examens.

Merci à vous tous

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS i

LISTE DES FIGURES iii

LISTE DES TABLEAUX iv

INTRODUCTION 1

Partie I : DIABETE DE TYPE 2 : UNE PATHOGENIE SOURNOISE 4

I.1. DEFINITION, CLASSIFICATION ET HISTOIRE 5

I.1.1. Définition 5

I.1.2. Classification 6

I.1.3. Diabète de type 2 dans l'histoire 7

I.1.3.1. Découverte de la maladie et évolution des connaissances 7

I.1.3.2. Prix Nobel 8

I.1.3.3. Autonomisation "technologie de l'autocontrôle glycémique" 9

I.2. EPIDEMIOLOGIE 11

I.2.1. Le diabète comme épidémie du 21ème siècle 11

I.2.2. Diabète chez les enfants 12

I.2.3. Mortalité chez les diabétiques 14

I.3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2 15

I.3.1. Organisations anatomiques et histologiques du pancréas 15

I.3.1.1. Anatomie macroscopique de la glande pancréatique 15

I.3.1.2. Histologie de la glande pancréatique endocrine 16

I.3.2. Bases fonctionnelles du pancréas endocrine 16

I.3.2.1. Insuline 16

I.3.2.1.1. Séquence biologique de l'insuline 16

I.3.2.1.2. Synthèse biologique de l'insuline et métabolisme 17

I.3.2.1.3. Régulation de la sécrétion et de l'action de l'insuline 17

I.3.2.1.4. Insulino-sécréteurs biologiques 19

I.3.2.2. Glucagon 20

I.3.2.3. Somatostatine 20

I.3.3. Pathogenèse du diabète de type 2 21

I.3.3.1. Insulinorésistance 21

I.3.3.2. Défaut de la sécrétion insulinique 23

I.4. FACTEURS DE RISQUES DU DIABETE DE TYPE 2 25

I.4.1. Facteurs de risques génétiques 25

I.4.2. Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements 26

I.4.2.1. Alimentation 26

I.4.2.2. Inactivité physique 27

I.4.2.3. Obésité 28

I.4.2.4. Tabac 29

I.4.3. Facteurs de risques liés à l'état métabolique 29

I.4.3.1. Diabète gestationnel 29

I.4.3.2. Syndrome métabolique 30

I.4.4. Autres types de facteurs de risques 30

I.5. STRATEGIE DE DIAGNOSTIC 32

I.5.1. Investigations cliniques 32

I.5.1.1. Dépistage 32

I.5.1.2. Examen clinique et symptomatologie 34

I.5.1.3. Diagnostic du diabète de type 2 chez l'enfant 34

I.5.2. Investigations biologiques du dépistage 35

I.5.2.1. Dosage du glucose sanguin 35

I.5.2.2. Hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO 35

I.5.2.3. Glycosurie 36

I.5.2.4. HbA1c "hémoglobine glyquée" 37

I.5.2.5. Fructosamines 39

I.6. EVOLUTION DU DIABETE DE TYPE 2 40

I.6.1. Complications aigues du diabète de type 2 41

I.6.2. Complications chroniques du diabète de type 2 41

I.6.2.1. Rétinopathie diabétique 41

I.6.2.2. Néphropathie diabétique 41

I.6.2.3. Neuropathie diabétique 41

I.6.2.4. Complications vasculaires coronariennes 42

I.6.2.5. Complications vasculaires cérébrales 42

I.6.2.6. Complications vasculaires périphériques 43

I.6.3. Effets lésionnels 43

Partie II : PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 45

II.1. MOBILISATION INSTITUTIONNELLE ET MECANISMES DE REGULATION FACE AU DIABETE 46

II.1.1. Mécanismes mondiaux de lutte contre le diabète 46

II.1.1.1. Engagements internationaux pour la lutte contre le diabète de type 2 46

II.1.1.2. Charte internationale des droits et responsabilités des diabétiques 48

II.1.1.3. Organisations phares en diabétologies 48

II.1.1.3.1. Organisation mondiale de la santé 48
II.1.1.3.2. Fédération Internationale du Diabète 49
II.1.1.3.3. Association européenne pour l'Etude du Diabète 51
II.1.1.3.4. Fondation mondiale du Diabète 51
II.1.1.3.5. Association Américaine du Diabète 52

II.1.2. Mécanismes nationaux de lutte contre le diabète 53

II.1.2.1. Conformité du système de santé à la prise en charge du diabète de type 2 53

II.1.2.2. Optimisation des coûts médicaux du diabète de type 2 53

II.1.2.3. Approche des recommandations relatives à la prise en charge du diabète 55

II.1.2.4. Vigilance médicale et médiatique 56

II.1.2.4.1. Rupture d'antidiabétiques 56

II.1.2.4.2. Risque de cancer associé aux antidiabétiques 57

II.2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE NON PHARMACOLOGIQUE 58

II.2.1. Enjeux de l'annonce diagnostique en Diabétologie 58

II.2.2. Education thérapeutique du patient diabétique 59

II.2.3. Activité physique 61

II.2.4. Prise en charge nutritionnelle 63

II.2.5. Approche psychosociale 65

II.2.6. Nouvelles technologie au service du diabétique 67

Partie III : PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE ET CHIRURGICALE 69

III.1. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX 70

III.1.1. Anomalies physiopathologiques à corriger chez un diabétique type 2 70

III.1.2. Variabilité glycémique et prise du médicament 71

III.1.3. Stratégie médicamenteuse ADA-EASD 72

III.1.3.1. Evidences cliniques du traitement sur le long terme 72

III.1.3.2. Objectifs glycémiques 73

III.1.3.3. Pharmacothérapie du diabète de type 2 74

III.1.4. Arsenal médicamenteux antidiabétique 80

III.1.4.1. Sites d'action des antidiabétiques oraux 80

III.1.4.2. Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants 80

III.1.5. Considérations de prises en charges spécifiques 86

III.1.5.1. Nutrition artificielle en hospitalisation 86

III.1.5.2. Situation de jeun 86

III.1.5.3. Situation de grossesse chez une femme diabétique 87

III.2. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE 89

III.2.1. Chirurgie bariatrique 89

III.2.2. Limites de la chirurgie métabolique 90

Partie IV : LE DIABETE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUE 92

IV.1. DEVELOPPEMENT DE LA PHARMACOTHERAPIE 93

IV.1. 1. Inhibiteurs des cotransporteurs sodium du glucose 94

IV.1. 2. Incrétinomimétiques ou analogues du GLP-1 95

IV.1. 3. Glimines 97

IV.1. 4. Activateurs de l'adénosine monophosphate kinase 98

IV.1. 5. Insulinothérapie 99

IV.2. DEVELOPPEMENTS ASSOCIES AU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE 102

IV.2.1. Prédiction du diabète 102

IV.2.1.1. Protéine Pgc-1α 102

IV.2.1.2. Taux du LDL «mauvais cholestérol » 103

IV.2.2. Transplantation de la flore intestinale 104

IV.2.2.1. Microbiote intestinal 104

IV.2.2.2. Reprogrammation génétique des cellules sécrétrices d'insuline 105

IV.2.3. Encadrement multidisciplinaire 106

IV.2.3.1. Implication des pharmaciens d'officine 106

IV.2.3.2. Nouvelles technologies au service de la diabétologie 108

IV.2.3.2.1. Expansion de la télésanté 108

IV.2.3.2.2. Bases de données et réseaux 109

IV.2.3.2.3. Réseaux sociaux 110

IV.2.3.2.4. Auto-surveillance glycémique 110

Partie V : DYNAMIQUE NATIONALE POUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE 113

V.1. INDICATEURS SOCIOECONOMIQUE ET DETERMINANTS DE SANTE AU MAROC 114

V.1. 1. Tendances démographiques 114

V.1. 2. Indicateurs socio-économiques 116

V.1. 3. Indicateurs culturels 117

V.1. 4. Indicateurs épidémiologiques 118

V.1. 5. Indicateurs économiques 118

V.1. 6. Indicateurs du système de santé 119

V.1. 6.1. Actions préventives 121

V.1. 6.2. Prise en charge des diabétiques en première ligne 122

V.2. POLITIQUE SANITAIRE DE PRISE EN CHARGE DU DIABETE AU MAROC 124

V.2. 1. Droit à la santé au regard de la constitution 124

V.2. 2. Stratégie sectorielle de santé 2012-2016 124

V.2. 3. Politique médicamenteuses 127

V.2.3.1. Dispositif de régulation thérapeutique 127

V.2.3.2. Révision des prix des antidiabétiques 127

V.2. 4. Régimes de couverture sanitaire 129

V.2. 5. Action de coopération internationale 129

CONCLUSION 131

RESUMES 134

ANNEXES 138

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 145

LISTES DES

ILLUSTRATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

AADE :	American Association of Diabetes Educators
ACTH :	Adrénocorticotrophine
ADA :	Société Américaine de Diabétologie
ADOs :	Antidiabétiques Oraux
AMP1 :	Adipose most abundant gene transcript-1 (adiponectine)
AMPK :	Adénosine MonoPhosphate Kinase
ANAM :	Agence Nationale de l'Assurance Maladie
ATP :	Adénosine Tri-Phosphate
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CNOPS :	Caisse Marocaine des Organismes de Prévoyance Sociale
DCCT :	Diabetes Control and Complications Trial
DG :	Diabète Gestationnel
DPP-4 :	DiPeptidyl Peptidase
DT2 :	Diabète de type 2
EASD :	European Association for the Study of Diabetes
EEG :	ElectroencEphaloGraphy
FABP2 :	Protéine de liaison 2 des acides gras libres
FID :	Fédération Internationale du Diabète
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
HGPO :	HyperGlycémie Provoquée par voie Orale
HTA :	HyperTension Arterielle
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IFCC :	International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine
IG :	Index Glycémique
IGF-I :	Insulin-like Growth Factor-I
IL-1ß :	Interleukine-1ß (Cytokines pro-inflamatoires)
IL-6 :	Interleukine-6

IP-10 : Induced Protein 10 (kimiokine inflamatoire)

IRS-1 : Substrat 1 du Récepteur de l'Insuline

LMLCD : Ligue Marocaine de Lutte Contre le Diabète

MAPK : MAP Kinases = Mitogen-activated protein kinases

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

MENA : Moyen-Orient et Afrique du Nord

MNT : Maladies Non Transmissibles

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program

NIH : National Institutes of Health

GH : Growth Hormone

GHRH : Growth Hormone–Releasing Hormone

GIP : Ggastric Inhibitory Polypeptide

GLP-1: Glucagon Like Peptide-1

GSY1 : Glycogène - Synthase Musculaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organismes Non Gouvernementaux

ONU : Organisation des Nations Unies

PARP : PolyPolymérase ADP-Ribose

PI3 kinase : Phosphatidylinositol-3-OH kinase

PKC : Protéine Kinase C

PP1G : Protéine Phosphatase 1

RSSB : Réseau de Soin de Santé de Base

SMSM : Société Marocaine des Sciences Médicales

SGLT2 : Inhibiteurs Selective desTransporter-2 Sodium-Glucose

TNFα : Tumor Necrosis Tumoral α

TRH : Thyrotropin-Releasing Hormone

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

UPR : Unfolded Proteine Response

LISTES DES FIGURES

Figure	**Page**
Figure 1 : répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète.	11
Figure 2 : répartition des hausses régionales attendues en 2040 pour le diabète	12
Figure 3 : classement des 10 premiers pays en fonction nombre des diabétiques.	12
Figure 4 : production et action de l'insuline.	19
Figure 5 : mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline.	22
Figure 6 : rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte.	23
Figure 7 : histoire naturelle du diabète de type 2.	24
Figure 8 : facteurs de risque et histoire naturelle du diabète de type 2.	25
Figure 9 : rôle de la male nutrition dans l'exposition au diabète type 2.	27
Figure 10 : algorithme de dépistage et de diagnostic du diabète type 2.	33
Figure 11 : localisation des différentes complications micro et macroangiopatiques associées au diabète de type 2.	40
Figure 12 : complexité de l'entretient d'annonce « professionnel-patient ».	59
Figure 13 : prise en charge nutritionnelle chez les personnes atteintes de DT2	64
Figure 14 : variantes schématiques des fluctuations de l'hyperglycémie ambiante.	71
Figure 15 : médicaments anti-hyperglycémiants du diabète de type 2 : recommandations générales.	78
Figure 16 : stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2.	79
Figure 17 : illustrations des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux.	80
Figure 18 : évolution des proportions de la population urbaine et rurale de 1960 à 2014.	115
Figure 19 : pyramide des âges en 1960, 1910 et 1930.	116

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	**Page**
Tableau I : classification étiologique du diabète et niveau de désordre glycémique.	6
Tableau II : prix Nobel décernés en matière de recherche sur le diabète et les aspects connexes du métabolisme du glucose.	9
Tableau III : corrélation entre l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la concentration en glucose dans le sang (glycémie).	37
Tableau IV : objectifs thérapeutiques retenus dans le cas du diabète de type 2 (hors grossesse).	74
Tableau V : propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2.	82
Tableau VI : quelques études engagées pour les antidiabétiques oraux.	93
Tableau VII: indicateurs de prestations des soins au Royaume de Maroc en 2013.	120

INTRODUCTION

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

Selon la Fédération internationale du diabète (FID) [1], le nombre des adultes diabétiques déclarés en 2015 se chiffre à 415 millions, soit 8,8 % de la population mondiale. Dans la plus part des les pays, 87 à 91 % de ces malades souffrent du diabète de type 2. Les estimations du nombre des personnes à risque ou malades mais non diagnostiqués serait de 46,5 %. Le taux de mortalité lié aux complications de la pathologie est de 14,5 % sur les décès de l'année, autrement dit près de 5 millions de décès. Dans un quart de siècle (2040), un dixième de la population serait malade ce qui fait monter le chiffre à plus 642 millions de malades. L'évolution exponentielle de la maladie et de ses complications irréversibles impose aux pays des coûts humains, sociaux et économiques inacceptables, quel que soit leur niveau de développement.

Au Maroc, la maladie constitue un problème de santé publique de par sa double retombée épidémiologique et économique. Le nombre de diabétiques est estimé entre 1,5 et 2 millions chez les personnes âgées de 25 ans et plus dont 50% méconnaissent leur maladie. Le ministère de la Santé, alloue une enveloppe budgétaire annuelle de plus de 145 millions de dirhams pour l'achat des médicaments. Elle prend en charge près de 610.000 diabétiques, dont 260.000 d'insulinotraités [2,3].

Les remboursements des soins réalisés en 2013 par l'assurance maladie obligatoire pour le diabète affleurent les 275 millions de dirhams en faveur de 55000 malades dont 63% sont diabétiques de type 2. Ces dépenses représentent à peu près 5% du budget soins estimé à 5,5 milliards de dirhams. La facture du diabète absorbe à elle seule un dixième (10,2%) de la couverture des MLD qui consomment à leur tour 49,3% des remboursements effectués aux profits de 2,8 % des ayants droits seulement [4]. Le coût individuel annuel moyen supporté par le diabétique est estimé à 281 USD (équivalent à 2794 DH). Comparé au SMAG, il représente toutefois 9 % des dépenses de chaque ménage. Les décès liés au diabète comptent

plus de 9474 personnes [1], soit un taux de mortalité voisin de 4,9 % sur les décès de 2012 [5].

Ainsi, la maladie est considérée comme l'une des priorités inscrite dans la Stratégie Sectorielle de Santé 2012-2016. L'implication du Ministère de la Santé dans la lutte contre le diabète lui a permis de bénéficier de l'appui de l'OMS dans le cadre de la biennie 2014-2015 et de celui de l'Union Européenne et de la Banque Mondiale dans le cadre du Programme Santé II [6]. Pour obtenir une meilleure adhésion des citoyens à la stratégie de lutte, le ministère mène depuis le 22 Juin 2015, en partenariat avec l'ANAM et la CNOPS, une campagne d'envergure de communication et de sensibilisation sur le diabète et ses complications destinée à la population à risque et aux diabétiques [2].

Au niveau international, l'Assemblée Générale Mondiale de la santé des Nations Unies rappelle encore à la vigilance et à la mobilisation générale. En effet, lors de sa réunion à Genève du 19 au 24 Mai 2014, elle confirme que les progrès accompli dans la lutte contre les maladies non transmissibles dont le diabète, sont insuffisants et très inégaux. Elle retient plusieurs indicateurs et engagements qui touchent la gouvernance, la prévention et la réduction des facteurs de risque, des soins de santé et la surveillance [7,8].

Notre part de contribution, par ce travail documentaire, est de dresser un état des lieux international et national en matière des connaissances sur le diabète de type 2. La thèse s'articule au tour de ciq parties. La premières est consacrée à la connaissance du diabète de type 2 du point de vue historique, épidémiologique et physiopathologique. La deuxième partie présente une synthèse multidisciplinaire sur les divers mécanismes institutionnels d'accompagnement du diabétique, et met en valeur les nouveaux concepts de lutte et de prise en charge de la maladie. La troisième partie se consacre aux modalités de traitements selon les dernières recommandations en la matière. La quatrième partie, tournée vers le futur, propose un regard sur de nombreux axes de recherche et de développement. Celle-ci tend à exprimer l'étendue des voies d'exploration aussi bien en vue d'une meilleure compréhension de la pathologie, que pour l'amélioration du quotidien du patient au moyen de technologies innovantes. Enfin, la dernière partie dresse un état des lieux en matière de stratégie adoptée par le Royaume du Maroc pour lutter contre le diabète. Elle tend à relater les contraintes, les réalisations et les perspectives, dans une synergie nationale, régionale et internationale.

Partie I :

LE DIABETE DE TYPE 2 : UNE PATHOGENIE SOURNOISE

I.1. DEFINITION, CLASSIFICATION ET HISTOIRE

I.2. EPIDEMIOLOGIE

I.3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

I.4. FACTEURS DE RISQUES DU DIABETE DE TYPE 2

I.5. STRATEGIE DE DIAGNOSTIC

I.6. EVOLUTION DU DIABETE DE TYPE 2

I.1. DEFINITION, CLASSIFICATION ET HISTOIRE

I.1.1. Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définie le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance) [9,10].

Le diabète de type 2, non insulinodépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes [9].

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont [11]:

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

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade d'un pré-diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2 [11].

Cependant, en concluant que le dosage de l'HbA1c peut être biaisé sous l'influence de facteurs analytiques et/ou physiologiques, l'OMS recommande de ne pas exclure un diabète diagnostiqué au moyen du test au glucose pour des valeurs d'HbA1c < 6.4 % [12].

I.1.2. Classification

Le diabète sucré regroupe divers troubles métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie. Dès 1997, la Société Américaine de Diabétologie (ADA) a publié ses recommandations relatives à un nouveau schéma de classification pour le diabète [13].

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

Tableau I : classification étiologique du diabète et niveau de désordre glycémique [14,16].

Stade clinique / **Type**	**Glycémie normale**	**Hyperglycémie**				**Distri-bution (%)**
		Prédiabète	**Diabète sucré**			
	Régulation normale du glucose	Altération de la tolérance au glucose Ou altération de la glycémie à jeun	Besoin en insuline non exprimé	Insuline pour contrôle	Besoin en insuline exigé pour la survie	
Type 1 (*autoimmune ou idiopathique*)	———	———	———	———	——►►	5
Type 2 (*insulinorésistance et/ou défaut de sécrétion insuline*)	———	———	———	——►		90*
Autres types spécifiques	———	———	———	——►		2,5
Diabète gestationnelles	———	———	———	——►		2,5

* : *dont 27 % sont traités par insuline* (*moyenne calculée sur l'Allemagne, l'Espagne, les Etats unis, l'Italie, le Japon, le Royaume-Uni*) [17].

Dans le même sens, les appellations telles que diabète juvénile ou diabète sénile ne sont plus utilisées, puisque 50% des patients atteints de diabète de type 1 sont diagnostiqués après leur vingtième année. La notion de diabète trophique « malnutrition related diabetes mellitus » a elle aussi été abandonnée. Ainsi, quatre groupes principaux de diabète sont actuellement identifiés [14,15]. Des informations plus détaillés concernant le diabète et les syndromes associés à l'hyperglycémie sont rapportés dans l'annexe 1.

I.1.3. Diabète de type 2 dans l'histoire *« Chronologie historique »*

I.1.3.1. Découverte de la maladie et évolution des connaissances

Le diabète est une maladie très anciennement connue. La présence du sucre dans les urines est mentionnée par la médecine chinoise, indienne et égyptienne 4000 à 1500 ans avant Jésus-Christ [18,19]. Quelques découvertes sont mentionnées au XVI^{ème} et au XIV^{ème} siècle, mais les avancés déterminants, particulièrement dans le traitement, ne datent qu'à partir du XX^{ème} siècle [20,21].

Insuline et insulinothérapie

Une ère miraculeuse se déclenche dans les années 20. En effet, le chercheur Nicolas Paulesco va confirmer en août 1921, la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiante. Quelques mois après, en décembre 1921, Frederick Banting et Herbert Best publient aussi la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiante qu'ils appelèrent insuline. C'est cette dernière dénomination qui sera utilisée par la suite et l'insuline vaudra à ses auteurs le prix Nobel en 1923. Le laboratoire Lilly se lance dès 1922 dans la production industrielle de l'insuline [20,22].

Suite à la description de la structure chimique de l'insuline en 1955, les laboratoires Eli Lilly réussissent en 1978 le clonage du gène humain de l'insuline, étape importante pour produire de l'insuline par génie génétique. Deux ans après, l'insuline de porc est alors humanisée en modifiant le seul acide aminé qui la distingue de l'insuline humaine [18,20].

Traitement oral du diabète

Les antidiabétiques oraux font leur apparition à la moitié du XX^{ème} siècle. L'avènement de ces hypoglycémiants sous forme de comprimés a soulagé la souffrance des diabétiques non insulino-traités. L'effet hypoglycémiant de certains sulfamides antibactériens (antibiotiques) a permis de traiter entre autres des complications infectieuses observées chez les diabétiques dont la glycémie est mal équilibrée [22].

Actuellement plus de 7 classes et une vingtaine de molécules sont autorisées. Les biguanides et sulfamides étaient les premiers médicaments à être commercialisés (avant 1960). Les glinides apparaissent en 2000. La classe des glitazones et gliptines sont successivement autorisés à partir de 2000. Récemment, les gliflozines ont vu le jour et ont permis aux médecins de disposer d'un plus grand choix de médicaments et de personnaliser le traitement des diabétiques, non seulement sur la base de leurs expériences, mais aussi en tenant compte des dernières recommandations internationales dans la prise en charge de la maladie diabétique [23]. L'année 2015 marquerait probablement l'histoire de la diabétologie suite à la publication de données très prometteuses liées à une forte réduction de la mortalité globales chez les patients diabétiques avec un antécédent cardiovasculaire, traités par l'empagliflozine, chef de fils des inhibiteurs du SGLT2 [24].

I.1.3.2. Prix Nobel

La reconnaissance honorifique saluant de nombreux chercheurs ayant élucidé certains mystères du diabète est le gage que le diabète reste sur les premiers plans des inquiétudes de l'humanité. D'ailleurs depuis 1923, pas moins de 13 chercheurs de nationalités différentes ont été récompensés par le prix Nobel suite à leurs importantes contributions dans le domaine de ces syndromes [20,25] (tableau II).

A côté de ces personnes honorées par le prix Nobel, beaucoup d'autres noms ont été rapportés comme candidats proposés pour ce titre. C'est le cas par exemple de Pierre Chambon, Ronald Evans et Jeffrey Gordon. Les deux premiers ont découvert les récepteurs

nucléaires impliqués dans certains cancers ou dans des maladies métaboliques comme l'obésité et le diabète. Le dernier a établi les bases de l'étude de la flore microbienne intestinale ou microbiote [16].

Tableau II : prix Nobel décernés en matière de recherche sur le diabète et les aspects connexes du métabolisme du glucose [20,25].

Année	Spécialité	Destinataire	Contribution
1923	Médecine	Frederick Banting et John Macleod	Découverte de l'insuline
1947	Médecine	Carl Ferdinand Cori et Gerty Theresa Cori	Découverte du processus de conversion catalytique du glycogène
1947	Médecine	Bernardo Alberto Houssay	découverte du rôle joué par l'hormone du lobe de l'hypophyse antérieure dans le métabolisme des sucres
1958	Chimie	Frederick Sanger	Travaux sur les structures des protéines, notamment l'insuline
1971	Médecine	Earl Wilbur Sutherland	Découvertes des mécanismes d'action des hormones
1977	Médecine	Rosalyn Yalow	Développement du principe des dosages par radio-immunologie des hormones peptidiques
1992	Médecine	Edmond Henri Fischer et Edwin Gerhard Krebs Crebs	Découverte de la phosphorylation protéique réversible comme mécanisme de régulation biologique
2013	Medecine	Randy Schekman, James Rothman et Thomas Südhof	transport cellulaire, notamment le transport de l'insuline par des vésicules cytoplasmiques

I.1.3.3. L'autonomisation « technologie de l'autocontrôle glycémique »

L'auto-surveillance glycémique lorsqu'elle est soumise à prescription médicale constitue la pratique la plus explicite pour formuler l'implication du patient diabétique de type 2 dans l'autogestion de sa maladie chez lui. Si cet acte est recommandé chez les personnes insulinotraités, il demeure l'objet de débats chez les diabétiques non insulinés. La technologie offre actuellement une panoplie d'appareils qui facilitent ce contrôle à prix abordable. Mais pour arriver là, il a fallu que la recherche apporte ses fruits.

En effet, vingt ans après la découverte de l'insuline, les contrôles de la glycosurie étaient encore réalisés grâce à la liqueur de Fehling. Il s'agissait alors de méthodes de mesure qualitatives qui ne reflètent qu'avec retard ou très approximativement la glycémie du patient. Ce seul contrôle est par ailleurs fortement perturbé lors d'insuffisance rénale et d'aucune utilité en cas d'hypoglycémie [26]. La prise en charge médicale se trouve alors confrontée aux difficultés de normalisation glycémique.

Le besoin en moyens permettant de doser instantanément la glycémie d'un malade s'exprime dans les années 50 du 20ème siècle. Ce besoin s'accentue encore plus lorsque la littérature médicale venait dans les années 70 de lier l'apparition des complications du diabète à la qualité du contrôle glycémique.

Les bandelettes colorimétriques profitantes du principe de la photométrie sont les premiers contrôles semi-quantitatifs de la glycémie dès 1956. L'utilisation de la réaction chimique enzymatique: glucose oxydase/peroxydase (GOP) sur des lecteurs proposés en 1966 fait preuve d'efficacité. Depuis, les avancées technologiques ont permis l'essor de deux techniques de mesure de la glycémie à savoir la colorimétrie avec lecture photométrique et l'électrochimie avec mesure ampérométrique.

Le développement de méthodes simplifiées et ambulatoires de mesure de la glycémie capillaire a permis, en pratique courante de diabétologie, l'introduction de l'autosurveillance glycémique (ASG). Au gain du temps réalisé grâce à la diminution de la mesure de la réaction (5 à 20 s) s'ajoute le moindre volume sanguin capillaire (0,3 à 5 µl) nécessaire à cette mesure et la facilité de prélèvement (indolore).

Les critères de fiabilité (précision et exactitude) des instruments, actuellement exigés par les sociétés savantes se sont parallèlement imposés comme critères de choix formulés par les professionnels et les patients [26].

I.2. EPIDEMIOLOGIE

I.2.1. Le diabète comme épidémie du 21ème siècle

Aucun continent n'est épargné par le diabète (figure 1).

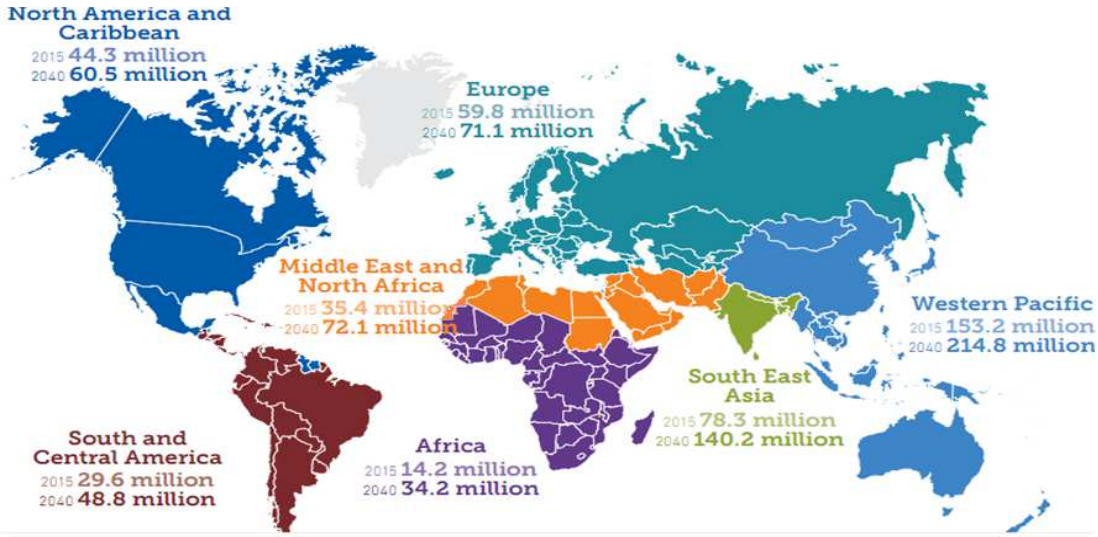


Figure 1 : répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète [1].

Dans son dernier rapport intitulé Diabetes Atlas 2015 Edition 7, la FID a estimé que 415 millions d'individus vivent actuellement avec le diabète dans le monde ce qui correspond à 8,8 % de la population adulte âgée de 20 à 79 ans [1]. Selon la même source, ces chiffres atteindraient respectivement 642 millions et 10 % en 2040, soit 227 millions de diabétiques en plus (un saut de 55 % environ). L'Afrique (+141 %), la région MENA (+ 101%), l'Asie Sud-Est (+ 79%), l'Amérique centrale et du Sud (+ 65%), le Pacifique occidental (+ 40%) et l'Amérique du Nord (+ 37%) seront les régions les plus concernés par la hausse en nombre de diabétiques (figure 2).

Actuellement, Plus de la moitié des diabétiques (67%) habitent seulement 10 pays (figure 3). Mais, les pays à revenus faibles et moyens sont les plus touchés par le diabète car 75 % des diabétiques vivent dans ces pays. Sept des dix premiers pays qui comptent le plus de diabétiques au sein de leur population sont en voie de développement [1]. En 2009, ils n'étaient que quatre sur dix (Brésil, Pakistan, Indonésie et Mexique). En termes de

prévalences les dix pays qui comptent les pourcentages les plus élevés (> 12 %) sont presque tous émergents [8].

A retenir cependant que 90 % des cas de diabète sont de type 2. L'incidence de ce type de diabète augmente notamment avec l'urbanisation, le vieillissement des populations et la précarité.

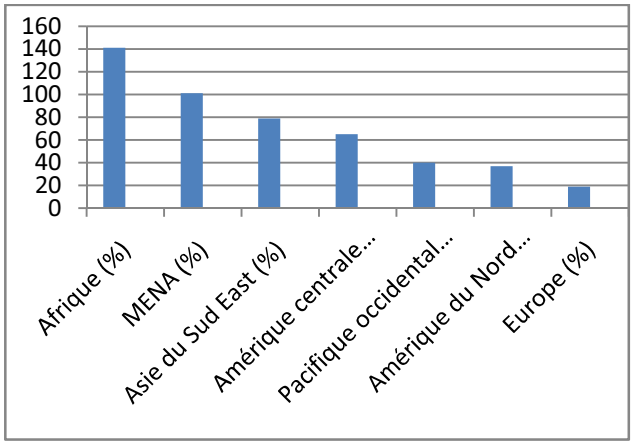


Figure 2 : répartition des hausses régionales attendues en 2040 pour le diabète [1].

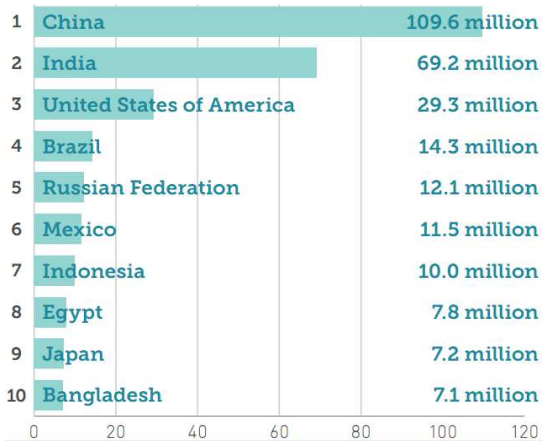


Figure 3 : classement des 10 premiers pays en fonction du nombre des diabétiques [1].

En 2015, 6,7 % de la population adulte (318 millions) présentaient un pré-diabète (intolérance au glucose), ces individus ont un risque élevé de développer un diabète de type 2. La majorité d'entre eux (69,2%) vivent actuellement dans les pays en voie de développement où le mode de vie est en train de se transformer. Il est prévu que 482 millions d'individus, soit 7,8 % de la population mondiale, seraient atteints par l'intolérance au glucose dans les 25 ans à venir. En considérant les différentes classes d'âge, le groupe des 20-39 ans comporte près d'un tiers (29,8%) des personnes manifestant l'intolérance au glucose [1].

I.2.2. Diabète chez les enfants

L'idée générale que le diabète de type 2 est rare chez les enfants et les adolescents s'est progressivement dissipée. Il s'agit d'une maladie chronique au retentissement lourd à la fois pour l'enfant, pour sa famille, pour les professionnels de santé et pour la société. Ses complications s'installent précocement avant l'âge adulte [27].

Cette épidémie a d'abord semblé toucher surtout les minorités ethniques d'Amérique centrale et du nord (Afro-Américains, Hispaniques, Indiens Pima d'Arizona). Mais, diverses publications ont rapporté une incidence augmentée de diabète de type 2 pédiatrique au Bangladesh et au Japon, en Australie, en Chine (Hong Kong) ou encore en Grande-Bretagne dans des groupes ethniques et de niveau socioculturel très différents [28]. Il est déjà plus fréquent que le diabète de type 1 dans certains pays tels que le Japon, ou dans certaines populations à haut risque (Indiens Canadiens, Indiens-, Hispano- et Afro-Américains, Indiens d'Asie du Sud, habitants des îles du Pacifique et Aborigènes Australiens) [29].

La maladie a été identifiée depuis les années 70 du 20ème siècle aux États-Unis. Elle représente entre 8 % et 45 % des nouveaux cas de diabète diagnostiqués chez les enfants selon leur origine ethniques et leurs âges [30,31,32]. Les proportions les plus élevées sont observées, par ordre décroissant, chez les jeunes Amérindiens, Afro-Américains, Asiatiques-insulaires du Pacifique et Hispaniques [27,33].

Au Canada, l'incidence annuelle la plus élevée, soit 12,45 enfants pour cent mille, a été enregistrée au Manitoba dominé par une population indienne d'ascendance autochtone à haut risque pour l'obésité et le diabète [34].

Au Japon, l'incidence du diabète de type 2 chez les enfants du primaire a été multipliée par dix entre 1976 et 1995, et a doublé chez les écoliers en secondaire en passant de 7,3 à 13,9 pour cent mille durant la même période [31,35].

Dans le continent européen, le diabète de type 2 affecte presque 10 % des adolescents diabétiques et obèses [36]. Les premières publications faisant état de cas de DT2 de l'enfant ont eu lieu en France et en Angleterre au début des années 2000 [33].

Tenant compte d'une augmentation annuelle de 2,3 %, retenue par le centre canadien de prévention et de contrôle des maladies chroniques pour projeter la prévalence mondiale du diabète de type 2 en 2050 chez les moins de 20 ans, il ressort que celle-ci va quadrupler d'ici 35 ans [36,37,38].

La survenue de cette forme de diabète chez les plus jeunes n'est plus réservée à certaines régions ou groupes ethniques. Les jeunes vivant dans des régions à forte prévalence de diabète de type 2 ont un risque élevé de développer cette maladie et doivent ainsi bénéficier d'une attention particulière [39]. Plusieurs facteurs seraient associés à cette maladie chez les plus jeunes dont l'origine ethnique [40], le surpoids, l'alimentation, l'inactivité physique, l'exposition intra-utérin au diabète gestationnel et l'antécédent de diabète de type 2 chez un parent du premier ou du deuxième degré [8,39] et la prise d'antipsychotiques atypiques [27]. La distinction entre le diabète de type 1 et de type 2 chez les enfants obèses rendrait le diagnostic plus difficile car les auto-anticorps et la cétose peuvent être présents chez les patients diabétiques de type 2 [36,37,38].

I.2.3. Mortalité chez les diabétiques

Le diabète et ses complications sont des causes majeures de mortalité précoce dans la plupart des pays. Les maladies cardiovasculaires sont une des causes principales de décès parmi les personnes atteintes de diabète [1,8].

En se basant sur une approche de modélisation visant à estimer le nombre de décès pouvant être imputés au diabète, la FID estime que 5 millions ont été victimes durant l'année 2015 (14,5 % du nombre total de décès) contre 5,1 millions rapportés pour 2013 (8,4 %). Le plus grand nombre de décès dus au diabète est observé dans les pays où les personnes atteintes de diabète sont les plus nombreuses tels que la Chine, l'Inde, les États-Unis et la Fédération de Russie. Globalement, le Moyen-Orient, l'Afrique, et le Pacifique occidental, connaissent des taux plus élevés de mortalités et plus particulièrement chez les femmes [1,8].

Les estimations de la mortalité due au diabète doivent être interprétées avec prudence. Néanmoins, elles sont probablement plus réalistes que celles basées sur les sources courantes des statistiques sanitaires. Celles-ci, sous-estiment invariablement le poids de la mortalité, car le diabète n'est généralement pas mentionné comme cause de la mort sur le certificat de décès. Le diabète n'est souvent responsable du décès que indirectement [41].

I.3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

La pathogenèse du diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps [42]:

- d'abord, une insulino-résistance avec normo-glycémie maintenue aux prix d'une hyper-sécrétion insulinique « compensatrice » ;
- ensuite, basculement vers une insulino-déficience lorsque le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique. Le défaut de l'insulosécrétion est prédominant dans l'apparition du diabète de type 2 et dans son aggravation progressive dans le temps.

Le pancréas est une glande mixte: exocrine productrice d'enzymes intervenantes dans la digestion et endocrine à l'origine de diverses sécrétions hormonales. Les troubles de la fonction exocrine causent une mauvaise digestion, surtout des graisses et une stéatorrhée. L'atteinte du pancréas endocrine se manifeste, entre autres, par le diabète. En effet, Sans l'insuline produite par les cellules ß des îlots de Langerhans, le taux de glucose dans le sang (glycémie) augmentera anormalement et provoquera de l'hyperglycémie [43,44].

Classiquement, le diabète de type 2 évolue naturellement en 3 étapes [45]:

- une étape de prédiabète qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais inférieure à 1,26 g/l [7,0 mmol/l]) ;
- une phase infraclinique asymptomatique, relativement longue (≈ 10 ans) et
- une phase clinique avec symptômes et complications chroniques.

I.3.1. Organisations anatomiques et histologiques du pancréas

I.3.1.1. Anatomie macroscopique de la glande pancréatique

Le pancréas se situe sous le foie. D'aspect lobulé, de forme irrégulière, de consistance ferme et couleur rose-jaunâtre, il est profondément enchâssé dans l'abdomen, en avant de l'aorte abdominale et du rein gauche. Il s'étend de la deuxième portion du duodénum jusqu'à

la rate. Son poids oscille chez l'adulte entre 60 et 125 g. Sa longueur varie de 15 à 20 cm. Sa hauteur maximale est de 6 à 7 cm (tête) [43,44,46].

I.3.1.2. Histologie de la glande pancréatique endocrine

Grâce à la microscopie électronique et à l'immunohistochimie, la coloration a permis d'identifier divers types de cellules possédant chacune une organisation fonctionnelle très particulière [36,43,44] :

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

Annexées aux canalicules pancréatiques, il existe d'autres cellules dites neuroendocrines capables de produire et de libérer différents peptides : gastrine, sérotonine, calcitonine, CGRP (C*alcitonin Gene Related Peptide*), neurotensine, VIP (V*asoactive Intestinal Peptide*), bombésine, cholécystokinine, ACTH (*Adrénocorticotrophin*), GHRH (*Growth Hormone–Releasing Hormone*) et TRH (*Thyrotropin-Releasing Hormone*) [36].

I.3.2. Bases fonctionnelles du pancréas endocrine

La majorité des hormones pancréatiques sont élaborées par les îlots de Langerhans. Ces hormones déterminent particulièrement la glycorégulation [47].

I.3.2.1. Insuline

I.3.2.1.1. Séquence biologique de l'insuline

L'insuline est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques. La chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés) sont reliées entre elles par deux ponts disulfures. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A [48].

I.3.2.1.2. Synthèse biologique de l'insuline et métabolisme

La prépro-insuline, le précurseur de l'insuline, est synthétisée au niveau des ribosomes, puis clivée en pro-insuline dans le réticulum endoplasmique des cellules ß. Celle-ci est ensuite transportée dans les appareils de golgi où elle est stockée dans des vésicules de sécrétion. La pro-insuline subit un dernier clivage au niveau de ces vésicules pour donner naissance à un effluent pancréatique équimolaire de l'insuline et du peptide C [36,43,44,49].

En contact de deux atomes de zinc, trois dimères peuvent s'associer pour former des hexamères. Les hexamères d'insuline forment des cristaux et sont stockés dans les granules de sécrétion hormonaux. Cette capacité de polymérisation a été largement utilisée pour produire l'insuline « retard » [50].

Pro-insuline, insuline et peptide C circulent pratiquement sous forme libre dans le plasma sanguine. Dès le premier passage hépatique, plus de la moitié de l'insuline sera dégradée sous l'action d'une insulinase qui entraine la rupture des ponts disulfures et la dégradation peptidique. Secondairement, l'insuline est captée par le muscle et dégradée par le rein. Sa demie-vie est brève (5 minutes). La pro-insuline a une longue demi-vie et sa dégradation ne conduit à aucune production extrahépatique d'insuline. Le peptide C est métabolisé par le rein. Vu qu'il possède une demi-vie plus longue (10 à 12 minutes), le peptide C reflète mieux que l'insuline, le pouvoir de l'insulinosécrétion [36,51]. A un taux anormalement bas de peptide C, l'insuline commence à faire défaut comme c'est le cas chez les diabétiques de type 1. Par conséquent, le diabétique de type 2 devrait être soumis à l'insulinothérapie.

I.3.2.1.3. Régulation de la sécrétion et de l'action de l'insuline

La sécrétion d'insuline est régulée de manière complexe par des facteurs métaboliques, hormonaux, nerveux et électrophysiologiques.

La sécrétion d'insuline est physiologiquement pulsatile, avec des oscillations lentes (toutes les 2 heures) ou rapides (toutes les 5-15 minutes). Il s'agit d'une propriété intrinsèque

de la cellule, probablement dépendante de l'horloge biologique, cette dernière étant potentiellement altérée au cours des diabètes. La cinétique de décharge de l'insuline connait deux phases. La première phase débute en moins d'une minute après l'ingestion du glucose et libère l'insuline déjà stockée dans les granules de sécrétion dont le but d'inhiber la production hépatique de glucose. La seconde intervient après une minute, mais n'est mise en évidence qu'au bout de 10 minutes. Elle dure environ 60 minutes et permet de larguer un mélange de l'insuline stockée et celle nouvellement synthétisée [52].

L'insuline se fixe à des transporteurs spécifiques type GLUT dont le nombre et l'affinité dépendent de la quantité de l'insuline circulant dans le plasma (down regulation). La fixation de l'insuline aux récepteurs autorise la pénétration intracellulaire du glucose et des amino-acides. Au niveau du foie et du cerveau, la pénétration est libre [17].

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme (Figure 4). Dans les suites d'un repas riche en hydrates de carbone, la concentration hépatique en insuline augmente de 4 à 10 fois, ce qui conduit à la forte réduction de la production endogène de glucose au profit d'une augmentation de la formation de glycogène à partir du glucose sanguin. Secondairement, la grande décharge de l'insuline conduit à une inhibition de la protéolyse et de la lipolyse, réduisant les substrats de la néoglucogenèse [53].

Fondamentalement, l'insuline réduit les concentrations sanguines de glucose, d'amino-acides et d'acides gras libres et favorise de nombreux mécanismes de synthèses et effets de croissance. Son action s'opère principalement sur trois tissus qui sont le foie, les muscles et le tissu adipeux. C'est pourquoi l'insuline constitue l'hormone anabolisante par par excellence[36,43,44]. Cependant, suite à sonaction mitotique, la synthèse protéique peut s'accompagner de prolifération cellulaire conduisant à des tumeurs cancéreuses [54,55]. L'insuline exerce d'autres effets pléiotropes moins connus notamment anti-inflammatoire, anti-thrombotique et anti-oxydante [36].

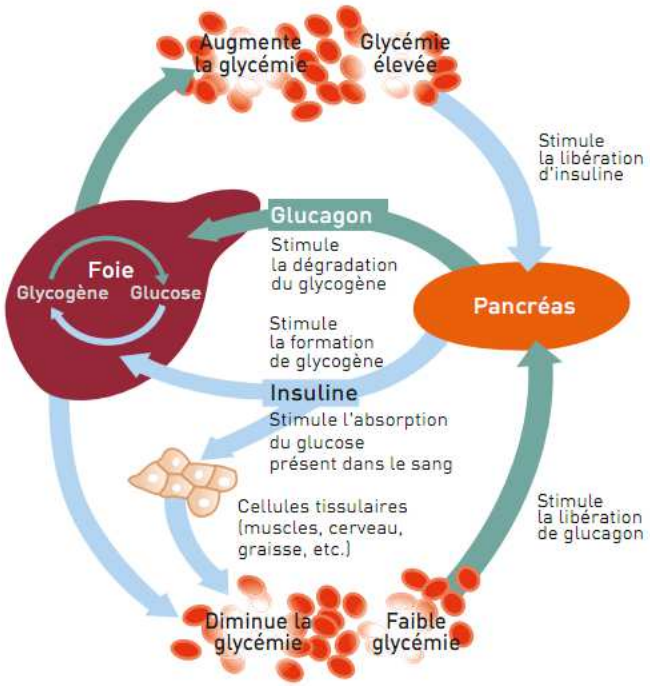


Figure 4 : production et action de l'insuline [8].

Au niveau du muscle et du tissu adipeux, l'insuline favorise la pénétration intracellulaire du glucose et la glycolyse. Le glucose est alors soit stocké sous forme de glycogène soit oxydé pour produire de l'ATP. Dans le tissu adipeux, la disponibilité accrue en glucose, l'induction de la glycolyse et l'augmentation du captage des acides gras, contribuent à l'enrichissement en triglycérides et à la lipogenèse. Au niveau hépatique, la glycogenèse hépatique s'accroît à partir des précurseurs glucidiques (alanine, lactate, pyruvate, glycérol), tandis que la néoglycogenèse se réduit. L'insuline réduit l'apport du foie en glucose [36,43,44]. Parallèlement à la pénétration intracellulaire du glucose, l'insuline favorise l'entrée du potassium et du phosphore.

I.3.2.1.4. Insulino-sécréteurs biologiques

Les insulino-sécréteurs sont multiple, mais le chef de fils biologique reste le glucose. Ce dernier majore la concentration du calcium cytosolique, se couple à la calmoduline, favorise la synthèse hormonale et la libération des granules de stockage. Pour les autres insulino-sécréteurs, il s'agit notamment des amino-acides glucoformateurs (fructose,

mannose, ribose, mais pas galactose), des acides gras et des corps cétoniques. Le glucagon, le cortisol, l'hormone de croissance, la stimulation du nerf pneumogastrique majorent aussi la production d'insuline [36].

À l'inverse, la somatostatine inhibe l'insulino-sécrétion, tout comme les catécholamines (l'effet α insulino-inhibiteur prédomine sur l'effet β insulino-sécréteur) [36].

I.3.2.2. Glucagon

Le glucagon est constitué d'une seule chaîne polypeptidique de 29 acides aminés. Son dosage est réputé délicat car cette hormone circule dans le sang sous plusieurs formes de polypeptides et ne persiste que très peu de temps (demi-vie d'environ 5 mn). Le glucagon, forme active, est synthétisé au niveau des cellules alpha, à partir d'un précurseur ; le proglucagon [36,56]. Il est métabolisé par le foie et par le rein. Toutefois, à la différence de l'insuline, le foie ne dégrade que 15 à 20 % du glucagon lors de son premier passage [53].

La sécrétion de glucagon est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés et le système parasympathique. Le glucagon augmente la production endogène de glucose en favorisant la glycogénolyse et la néoglycogenèse à partir des acides aminés et des lactates. L'homéostasie du glucose est assurée entre autres par les effets antagonistes de l'insuline et du glucagon [53]. L'hormone se fixe sur des récepteurs spécifiques et stimule la production intracellulaire de l'adénosine monophosphate cyclique. Il s'agit aussi d'un lipolytique puissant par stimulation de la lipase hormono-sensible [36,53].

La réduction de l'hypersécrétion de glucagon ou l'inhibition des effets d'un excès de glucagon au niveau de son récepteur (GLP-1) sont des voies innovantes dans la recherche de médicaments visant à améliorer le contrôle métabolique du diabète [57,58].

I.3.2.3. Somatostatine

La somatostatine est largement distribuée dans le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et dans le pancréas endocrine (cellules D) [36]. C'est un tétradécapeptide de

demi-vie brève (≈ 2 minutes). La somatostatine réduit la production de GH, de TSH, de l'insuline, de glucagon et de polypeptide pancréatique. Elle limite aussi la production de gastrine, sécrétine, VIP, GIP, motiline, entéroglucagon, sérotonine, et sa propre production[36].

Elle est utilisée en thérapeutique variée sous forme d'analogues retard actifs contre deux à quatre des cinq sous-types du récepteur tout en veillant au respect de l'équilibre glycémique et de la réponse de l'insulino-sécrétion [36,59].

I.3.3. Pathogenèse du diabète de type 2

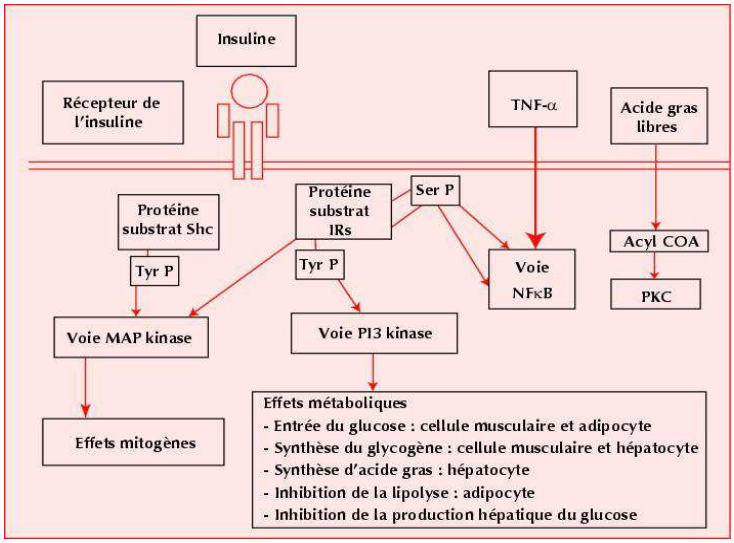
I.3.3.1. Insulinorésistance

Chez les diabétiques de type 2, les tissus cibles à l'action de l'insuline sont beaucoup moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le muscle, le foie et le tissu adipeux [36] et les cellules du tube digestif depuis que l'on a impliqué les incrétines (GIP : *Glucose Dependent Insulinotropic Peptide* et GLP-1: *Glucagon-Like Peptide-1*) parmi les facteurs et/ou marqueurs du diabète sucré [60]. Des niveaux normaux ou même élevés d'insuline ne sont plus suffisants pour que l'action attendue soit effectuée parfaitement. La résistance à l'insuline crée un besoin accru en insuline ce qui provoque une hyperinsulinémie transitoire [61].

Le récepteur de l'insuline appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance intracellulaire qui possèdent une activité tyrosine kinase. L'activation du récepteur conduit à son autophosphorylation et ensuite à la phosphorylation sur tyrosine des protéines substrats, particulièrement des IRS (I*nsulin Receptor Substrate*). Les effets métaboliques de la signalisation insulinique sont en priorité transmis par voie de la Phosphatidylinositole 3 (PI3) kinase. La deuxième voie, dite mitogénique, aboutit à l'activation des enzymes MAP kinases (*Mitogen-Activated Protein Kinases*). L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes et déclenchent de nombreux autres (figure 5) [62].

Au niveau du muscle, le glucose est relativement moins capté. Le foie continue à fournir anormalement le glucose. Aussi devant l'incapacité de l'insuline à inhiber correctement

la lipolyse, les cellules adipeuses enrichissent le sang en acides gras libres. Cet excès d'acides gras en retour concourt à diminuer encore la captation de glucose par le muscle [36]. Le tissu



TNF : Tumor necrosis tumoral,
IRs : Substrat 1 du récepteur de l'insuline,
Ser P : Serine peptid,
Tyr P : Tyrosine Peptid,
NFkB : Nuclear factor-κB, PI3 kinase : phosphatidylinositol-3-OH kinase,
PKC : protéine kinase C.

Figure 5 : mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline [62].

adipeux viscéral joue un rôle plus significatif que le tissu adipeux sous-cutané puisqu'il a un accès direct à la circulation porte [63]. En raison de cette adiposité, les diabétiques gagnent en poids et tendent vers une obésité androïde [36].

Les adipocytes sont entouré au sein du tissu adipeux de préadipocytes, de cellules endothéliales, de fibroblastes et de macrophages qui participent aux sécrétions de cytokines et chimiokines (figure 6). En fonction de son état physiologique, le tissu adipeux module son spectre sécrétoire. Ainsi, dans des situations pathologiques, comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline [62].

L'insulino-résistance est souvent rapportée lors de grossesses, de traitements par les glucocorticoïdes ou en présences de cytokines (TNF-α : *Tumor Necrosis Tumoral* et IL-6 : *Interleukine-6*) et de protéine C réactive renseignant sur des états inflammatoires parfois tumorales. Ces situations favorisent l'installation du diabète de type 2 [36].

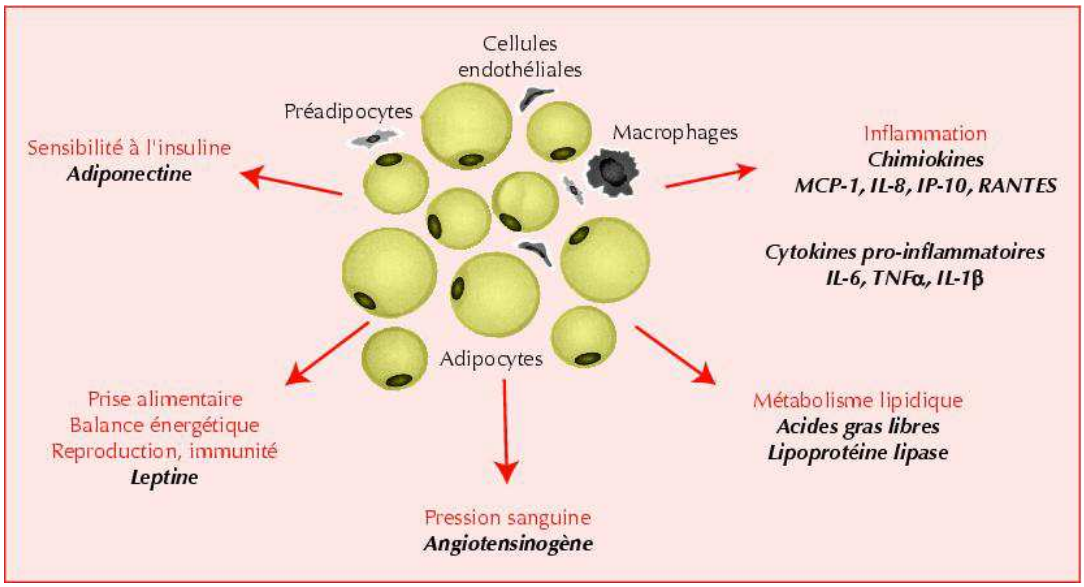


Figure 6 : rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte [62].

Récemment un débat concernant l'intervention d'un mécanisme mitochondrial a été initié. Les auteurs rapportent que la résistance à l'insuline dans les muscles serait induite par un dysfonctionnement mitochondrial dû à l'accumulation des lipides interférant avec la signalisation de l'insuline. Il a été montré que le contenu mitochondrial a été réduit de 30% mais continue toutefois à assurer parfaitement la fonction intrinsèque (respiratoire) [64].

L'évaluation quantitative in vivo de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline est réalisée au moyen de la technique du clamp hyperinsulinémique euglycémique devenue possible depuis 1980 [36,65].

I.3.3.2. Défaut de la sécrétion insulinique

Au moment du diagnostic du diabète 2, le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme absolu. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinique est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type 2 est toujours en hypo-insulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insulinosécrétion à son degré d'insulinorésistance [60]. Au cours de l'évolution de l'insulino-résistance, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à

produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres et chez les pré-diabétiques (- 5 à -10 ans). Ceci conduit à l'épuisement fonctionnel des cellules β survivantes (figure 7) [65,66]. L'aggravation de l'hypo-insulinisme aboutie à long terme (10 à 15 ans) à un état de déficit insulinique ré-activable puis non ré-activable limitant l'efficacité des insulino-sécrétagogues oraux au profit de l'insulinothérapie [60]. Cette aggravation est liée à une perte massique des cellules β (de - 40 à - 61 %) et un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation accrue de la néoformation de ces cellules [36].

Les facteurs impliqués dans l'évolution pathologique sont d'ordres génétiques et environnementaux (sédentarité, alimentaire, …). Récemment, des études pangénomiques ont permis de mettre en évidence des polymorphismes génétiques associés au risque de DT2 [67]. Les diabétiques seraient le siège de phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, associés à des états inflammatoires. La réaction au stress du réticulum endoplasmique, l'UPR (*unfolded proteine response*) est le dénominateur commun de ces toxicités [36].

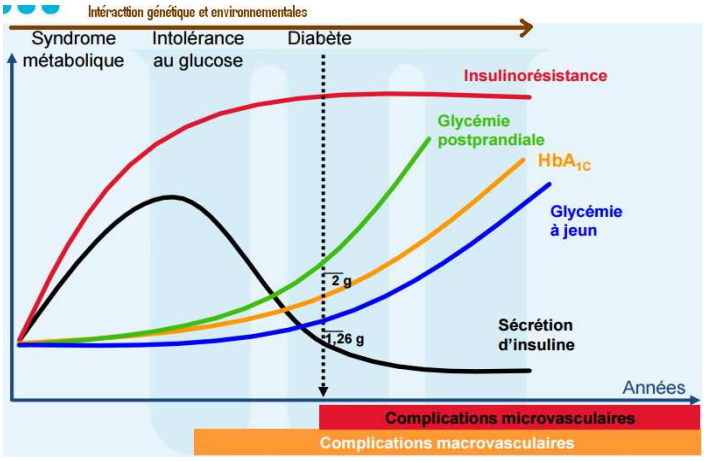


Figure 7 : histoire naturelle du diabète de type 2 [68].

S'agissant d'une maladie hétérogène, l'état diabétique de type 2 correspond à un éventail de combinaisons des degrés d'altération de ses deux traits phénotypiques majeurs : l'insulinorésistance et l'insulinodéficience [69].

I.4. FACTEURS DE RISQUES DU DIABETE DE TYPE 2

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 sont actuellement identifiés (figure 8). L'interaction entre certains de ces facteurs d'ordre endogène, biologique et/ou exogènes (facteurs environnementaux), ne fait qu'accélérer la prédisposition des individus.

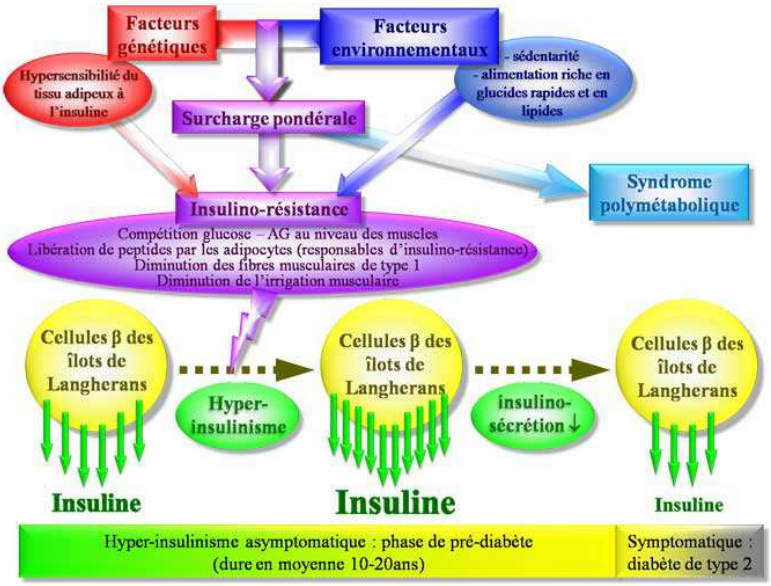


Figure 8 : facteurs de risque et histoire naturelle du diabète de type 2 [70].

I.4.1. Facteurs de risques génétiques

Les facteurs de risque génétiques s'apprécient par une histoire familiale positive et l'appartenance à une ethnie à risque élevée notamment les indiens Pima, les Américains d'origine africaine, les Hispaniques et les Asiatiques des îles Pacifique [71]. Les études menées sur les jumeaux ont été d'un grand intérêt pour prouver le rôle des facteurs génétiques. En effet la probabilité que les deux jumeaux soient atteints de diabète de type 2 était au moins deux fois plus élevée dans le cas des jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) par rapport aux jumeaux dizygotes (faux jumeaux) [72,73]. La concordance s'élève à 90 %. Le risque de devenir soi-même diabétique, si l'un des parents est diabétique de type 2, est d'environ 40 %. Cette fréquence varie au sein de différents groupes ethniques vivant dans un environnement socio-géographique identique [74].

La maladie semble être une affection polygénique, induite par des déterminants génétiques qui perturbent le métabolisme énergétique et aboutissent une altération de la sécrétion et/ou l'action de l'insuline. La recherche portée sur les gènes candidats et le criblage du génome n'ont permis jusqu'à présent de trouver qu'une seule association localisée au niveau du gène de la calpaïne 10 dans la population américano-mexicaine. Le produit du gène TCF7L2 contient un facteur de transcription impliqué dans l'homéostasie glucidique [75].

Les régions du génome associées au DT2 varient en effet selon les populations étudiées, ce qui souligne le caractère hétérogène de la maladie et sa nature polygénique. Le DT2 pourrait être lié à l'association de mutations ou de polymorphismes de gènes « mineurs », comme le suggèrent les modèles de souris transgéniques. Les gènes incriminés sont nombreux (Substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), Glycogène-synthase musculaire (GSY1), Protéine RAS (RAD), Protéine de liaison 2 des acides gras libres (FABP2), Protéine phosphatase 1(PP1G), Récepteur b3 adrénergique, PPARc, AMP1 (adiponectine), …) [76].

I.4.2. Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements

I.4.2.1. Alimentation

L'accroissement rapide de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 2 chez les populations qui ont vécu une transition rapide vers un mode nutritionnel à l'occidentale est l'un des plus importants arguments en faveur du rôle majeur que peut jouer l'alimentation dans l'étiologie du diabète de type 2 [74].

Actuellement, le poids moyen de la population croît régulièrement. La situation de l'adolescent rivé au moniteur de son jeu vidéo, nourri de friandises et de boissons sucrés en est la caricature, et conduit à l'apparition d'intolérances au glucose ou d'authentiques DT2 non MODY chez des adolescents. Cette évolution conduira à un abaissement de l'âge d'apparition du DT2 au cours des prochaines décennies [77,78].

Dès les années 1980, les grandes études de cohorte vont montrer que la nutrition de la mère est un déterminant essentiel de la future santé métabolique et cardiovasculaire de sa

descendance. La « dysnutrition » dans ses deux formes opposées de malnutrition par dénutrition et par surcharge prédispose paradoxalement la génération suivante au diabète, à l'obésité et aux accidents ischémiques coronariens (figure 9) [79].

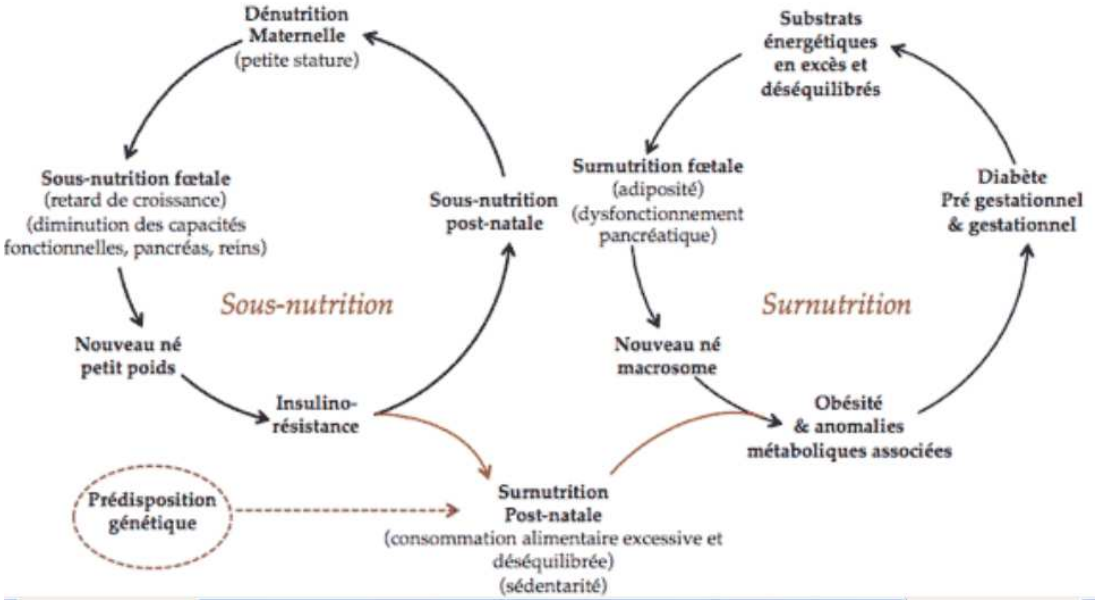


Figure 9 : rôle de la male nutrition dans l'exposition au diabète de type 2 [79].

Ainsi non seulement les familles riches qui peuvent disposer d'une alimentation abondante courent le risque du diabète, mais il est actuellement admis que le statut économiques des démunies rend aussi cette catégorie de population plus vulnérable et plus disposée à contracter la maladie. Chez cette classe de personnes, la santé n'est pas une priorité. Le niveau d'instruction joue encore en leurs défaveurs [80].

I.4.2.2. Inactivité physique

L'urbanisation, la mécanisation du travail ainsi que celle des transports et la nature des loisirs conduisent à une sédentarité croissante. La réduction de l'activité physique est responsable d'une diminution du captage du glucose par les muscles et du renforcement du phénomène de l'insulinorésistance. Associée à la disparition des défenses de thermorégulation [76], cette situation réalise un environnement bien éloigné de celui des campagnards chez qui le mode de vie repose sur l'effort physique. Il en résulte que la prévalence du DT2 est plus élevée chez les habitants des zones urbaines par rapport à ceux des zones rurales [74,81].

I.4.2.3. Obésité

L'Organisation mondiale de la santé définit l'obésité comme étant « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé ». L'outil le plus accessible et le plus utilisé pour mesurer ce paramètre est l'indice de masse corporelle (IMC), qui consiste à comparer le poids d'une personne à sa taille selon une formule simple : le poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en mètre). Un IMC sain se situe entre 18,5 et 25 kg/m^2. Une personne sera considérée en surpoids si elle présente un IMC entre 25 et 30 kg/m^2, et obèse si son IMC est supérieur à 30 kg/m^2.

Plus d'une personne sur deux des diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale. En effet la relation directe entre l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et la résistance à l'insuline a été généralement établie. Le tour de taille qui reflète l'obésité viscérale est également un facteur prédictif du risque de développer un diabète [71].

L'OMS admet qu'un IMC dépassant 25 kg/m^2 expose l'individu tôt ou tard au diabète de type 2. Les vulnérables sont à risque accru de développer aussi une maladie coronarienne, l'hypertension, l'hypercholestérolémie ce qui augmenterait leurs taux de mortalités [80,82]. Cette limite a été réduite à 23 kg/m^2 chez les populations à haut risque diabétique tel que les Américains d'origine asiatique [37].

Les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'obésité résident dans l'installation de l'insulinorésistance [83,84,85] favorisé par les sécrétions des adipocytes viscéraux : cytokines pro-inflammatoires (TNF-a, IL-6, IL-1β), résistine, acides gras libres, augmentation de la production de leptine et diminution de la sécrétion d'adiponectine [86]. L'infiltration du tissu adipeux avec macrophages pourrait être la raison de l'évolution de son état sécrétoire [87,88]. Les acides gras libres diminuent le captage musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie [76,86].

Le risque absolu élevé de développer un diabète de type 2 associé à l'obésité, elle-même appuyée par le risque génétique souligne l'importance des approches universelles ne se limitant pas seulement au mode de vie [89].

I.4.2.4. Tabac

Le tabagisme est un facteur de risque pour de nombreuses maladies et l'un des principales causes de décès évitables dans le monde [90]. L'exposition à la fumée secondaire est courante dans de nombreux pays, mais l'ampleur du problème dans le monde entier est mal décris. Beaucoup d'études ont signalé une association positive entre le tabagisme actif ou passif et le diabète de type 2. Suite à la propagation des habitudes de fumer, le taux de diabète ne cesse d'augmenter chez les adultes qu'il s'agit d'hommes ou de femmes [91]. Les gros fumeurs (plus d'une boite de cigarettes par jour) sont plus prédisposés à contracter la maladie dans les deux à trois ans qui succède à l'arrêt du tabac [92,93]. La prise de poids après arrêt, les effets directs des composés nicotiniques et les fumées sont tous incriminés dans l'atteinte au fonctionnement des cellules bêta. L'association de la cigarette à la pancréatite chronique et au cancer du pancréas est déjà évoquée [94]. La réduction de la sensibilité à l'insuline due à l'augmentation des marqueurs inflammatoires suite aux bronchites et aux infections pulmonaires est aussi prouvée [95].

I.4.3. Facteurs de risques liés à l'état métabolique

I.4.3.1. Diabète gestationnel

La parenté physiopathologique entre le diabète gestationnel (DG) et le diabète de type 2 est actuellement établie [9]. Un antécédent de diabète gestationnel augmente 7 fois le risque de diabète de type 2, jusqu'à 5 fois le syndrome métabolique et de 1,7 fois les maladies cardiovasculaires. Le DT2 peut apparaître dès le post-partum comme il peut être retardé durant 25 ans [96].

Les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé sont classiquement identifiées comme ayant un risque élevé de développement de diabète [45].

Les enfants ayant connus un retard de croissance intra-utérin court aussi le risque du diabète de type 2 [97,98]. Le développement dans ces conditions est un reflet d'une grossesse dans un environnement défavorable où le fœtus s'adapte au manque de nutriments par une altération du développement de son pancréas et des voies de signalisation de l'insuline [71,99].

Le rôle de l'environnement intra-utérin a été avancé pour expliquer l'abaissement de l'âge au diagnostic de DT2 [33]. De même, des complications périnatales associées à la macrosomie fœtale et le risque ultérieur accru d'obésité et de diabète ont été liées à l'hyperglycémie vécue en diabète gestationnelle [100].

I.4.3.2. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une association de plusieurs anomalies métaboliques manifesté par une hyperglycémie, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un taux élevé en triglycérides avec un faible taux de C-HDL et une obésité abdominale [54,56,101]. Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), ce groupe de facteurs constitue le moteur de la double épidémie mondiale de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Depuis la première définition officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé établie en 1999, d'autres définitions ont été proposées. Parmi celles-ci, les plus largement acceptées ont été formulées l'European Group for the Study of Insulin Resistance en 1999, la US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III en 2004 et la FID en 2006.

La plus part de ces définitions, retiennent l'insulinorésistance ou l'obésité comme critère fondamentales plus 2 autres facteurs de risque pour l'établissement du diagnostic[102,103]. En effet, la physiopathologie de la forme la plus fréquente du syndrome métabolique est sans doute la résistance à l'insuline tributaire de l'obésité abdominale[62,104]. Le risque de développer le diabète est multiplié par 6 [54]. En s'inscrivant dans ce cadre, le pré-diabète (intolérance au glucose) devrait renseigner sur un état critique avant le diagnostic du diabète de type 2 [37].

I.4.4. Autres types de facteurs de risques

Beaucoup d'autres facteurs de risques peuvent être mentionnés : l'acanthosis nigricans[33,71], les infections transmissibles [105], le syndrome des ovaires polykystique [33,45],

l'âge adulte avancé [1,8], la corticothérapie [15,54], le traitement antiretroviral du VIH/SIDA [105], etc…

A titre indicatif, dans certains pays en développement notamment africains, où les infections transmissibles persistent comme problèmes majeurs de santé publique, les liens entre infections et diabète ne peuvent être ignorés. L'association du diabète à la tuberculose est la plus documentée. Il est établi que la prévalence de l'infection est plus élevée chez les sujets diabétiques et la tuberculose se déclare plus sévère [105].

Etant, aussi un facteur d'insulinorésistance, l'infection peut donc entraîner une hyperglycémie transitoire, accélérer la progression vers le diabète avéré des sujets prédisposés ou décompenser des diabètes établis [105].

I.5. STRATEGIE DE DIAGNOSTIC

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

I.5.1. Investigations cliniques

I.5.1.1. Dépistage

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

Le dépistage est, par définition, un processus d'évaluation des asymptomatiques, réalisé afin d'identifier les personnes les plus susceptibles d'être affectées par une maladie considérée. Il s'agit d'un examen méthodique, mené par des moyens cliniques, instrumentaux ou de laboratoire auprès d'une population à risque à fin d'identifier les maladies au stade préclinique, les indicateurs de la maladie et les facteurs de risques associés. Selon l'OMS, le test de dépistage à adopter doit être simple à réaliser, facile à interpréter, acceptable par la personne à qui il est proposé, cliniquement précis, reproductible dans le temps et dégageant un rapport coût / bénéfice favorable [106,107].

Les lignes directrices de déroulement de l'opération du dépistage ou du diagnostic proposées par l'Agence canadienne sont exécutées selon l'algorithme montré par la figure 10.

Le cycle de réalisation des campagnes de dépistage ne devrait pas en principe dépasser un intervalle de 3 ans [11,109]. Les critères retenus par l'ADA pour cibler les personnes à haut risques en diabétologie de type 2 focalisent les paramètres suivants : un âge > 45 ans, une hypertension artérielle, un taux élevé en triglycérides, un faible taux de C-HDL, un surpoids en fonction de l'ethnie ou une obésité abdominale, une origine ethnique à haut risque, une

inactivité physique, un parent au premier degré diabétique, une femme ayant accouché d'un bébé de plus de 4 kg, ayant manifestées un DG ou atteintes du syndrome des ovaires polykystiques ; une antériorité d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose et des conditions cliniques associées à l'insulinorésistance [37].

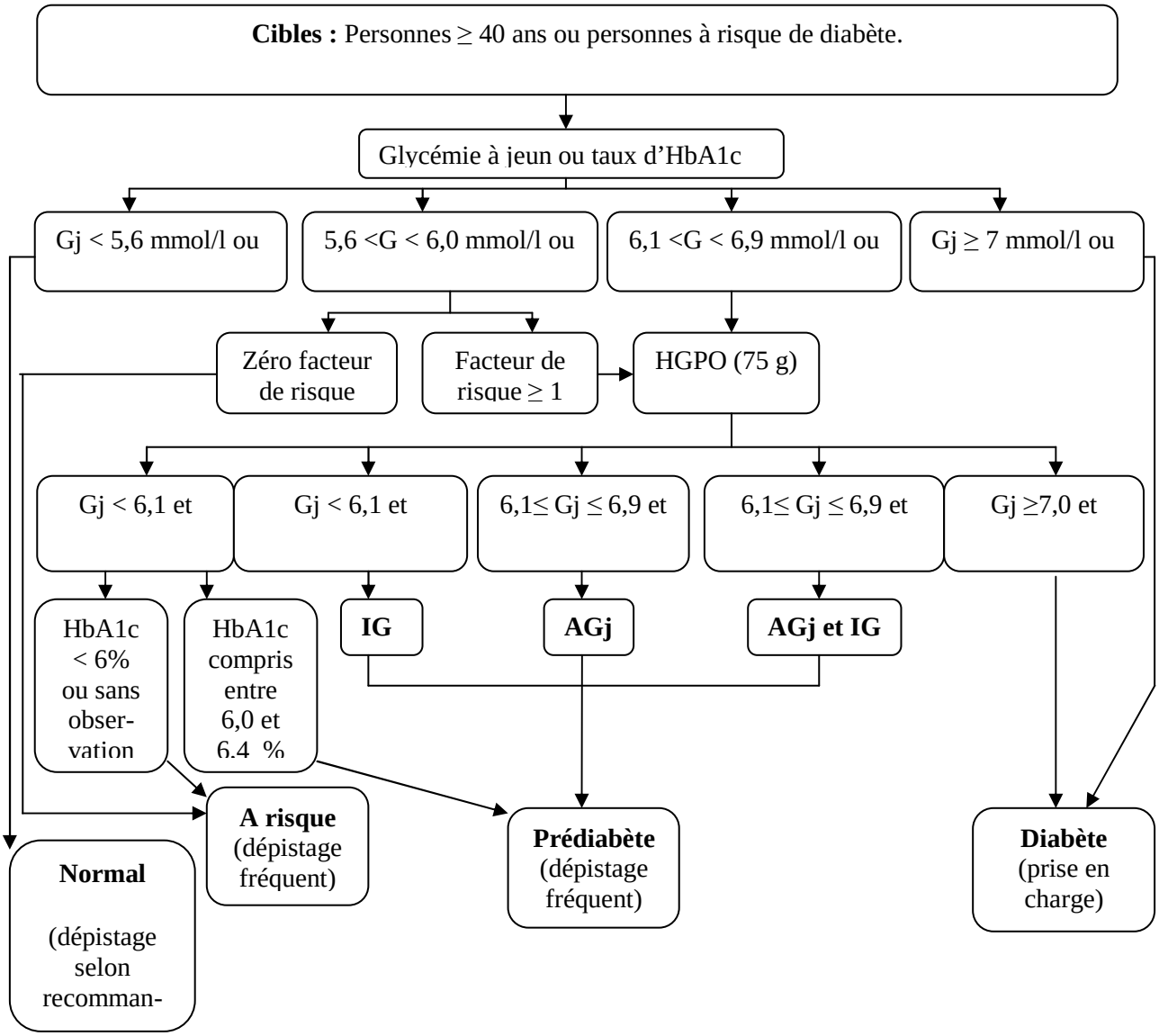


Figure 10 : algorithme de dépistage et de diagnostic du diabète de type 2 [108].
IG : intolérance au glucose, AGJ : Anomalie de la Glycémie à jeun

I.5.1.2. Examen clinique et symptomatologie

Des investigations cliniques et anamnestiques (familiales, physiologiques et pathologiques) permettent au médecin de bien typer la pathologie. En effet, à ce stade, l'évaluation de l'état clinique général du patient diabétique devrait inclure un examen médical complet et une recherche minutieuse des complications chroniques de la maladie déjà en place. Des examens biologiques de laboratoires sont d'une utilité majeure dans le but de dresser un bilan de base comprenant le bilan des facteurs cardiovasculaires et celui de ceux des complications potentielles [37,102].

A titre indicatif, le tableau clinique concerne le poids, la taille, l'IMC spécifique au statut ethnique du malade, le tour de taille, le rapport tour de taille/tour des hanches ; la tension artérielle et pouls ; l'examen des pieds, des dents et du fond de l'œil à réaliser par un médecin ophtalmologue [110].

Le tableau biologique renseigne sur les valeurs de la glycémie (< 1,26 g/l), de l'HbA1c (< 6,5 %), du profit lipidique (Cholestérol total < 5 mmol/l, LDL < 2.6 mmol/l, HDL le plus haut possible, TG < 1.7 mmol/l, Rapport Chol tot/HDL<5.0 mmol/l), de la créatinine plasmatique, de la clairance de la créatinine, des sédiments urinaires et de la microalbuminurie (rapport albumine/créatinine: ♂ < 2.5 et ♀ < 3.5) [110].

I.5.1.3. Diagnostic du diabète de type 2 chez l'enfant

En diabétologie pédiatrique, certains critères de diagnostic et de confirmation, reconnus d'utilité chez les adultes, ne sont pas fiables. Il s'agit plus particulièrement de l'IMC et de l'HbA1c. La mesure de la glycémie à jeun est le test de dépistage courant recommandé pour les enfants, quoi qu'il est difficile de vérifier si l'enfant est bien à jeun. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale peut produire un taux de détection plus élevé mais de mauvaise reproductibilité [27].

Dans cette tranche d'âge, il est admis que le DT2 concerne avant tout des adolescents au moment de la puberté, toujours en surpoids ou obèses et ayant volontiers une histoire familiale de DT2. L'obésité peut être telle qu'elle entraîne un fort degré d'insulino-résistance. De ce fait, la plus part des enfants présentent déjà une cétonurie au moment du diagnostic ce qui prête à la confusion avec le diabète de type 1.

Donc, il est parfois difficile de distinguer les deux types de diabètes. Des investigations biologiques ciblées permettent d'écarter le type 1 [33]. Parmi ces épreuves figure par exemple la confirmation de l'absence d'auto-anticorps anti-îlots de Langerhans et d'autres explorations génétiques focalisées sur l'ADN [27].

I.5.2. Investigations biologiques du dépistage

I.5.2.1. Dosage du glucose sanguin

Au laboratoire la concentration du glucose est recherchée dans le plasma ou le sérum veineux. En cas d'analyse différée, il est primordial d'entreposer convenablement l'échantillon à fin de préserver son intégrité. Par contre à domicile, le glucose est dosé instantanément sur une goutte de sang, prélevée en général au bout du doigt dans une région riche en vaisseaux capillaires. Le piquage du doigt se fait à l'aide d'un stylo auto-piqueur. Les résultats finaux sont exprimés en grammes par litre (g/l) ou en millimoles (mmol/l) [111].

La glycémie augmente naturellement après les repas du fait de l'apport en glucose de l'alimentation. C'est ainsi que la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale ne mesurent pas le même mécanisme de charge en glucose. Alors que la glycémie à jeun évalue le mécanisme de libération du glucose dans le sang, la glycémie post-prandiale juge quant à elle, le mécanisme de métabolisation et de stockage.

I.5.2.2. Hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO

Pour réaliser le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), le patient absorbe en 5 minutes 75g de glucose dilué dans 200 à 300 ml d'eau. Chez l'enfant, une équation de 1,75 g/kg corporelle est respectée sans toute fois dépasser les 75 g au total. La

glycémie est alors mesurée toutes les ½ heures pendant 3 heures. L'interprétation des résultats porte essentiellement sur les valeurs glycémiques trouvées à l'état initiale et ceux trouvées après 2 heures [112].

En pratique, le recours à l'HGPO est réservé à des situations particulières, en particulier pour le dépistage des troubles de glycorégulation durant la grossesse. Il s'agit en fait d'un protocole lourd, demandant pour le patient des préparatifs de plusieurs jours, une vidange gastrique optimisée, consommateur de temps, immobilisant le sujet pendant au moins 2 heures, créant des conditions artificielles de surcharge glucidique très éloignées de la physiologique normale et montrant une faible reproductibilité et une variation intra-individu[74,113].

I.5.2.3. Glycosurie

À des taux de glucose dépassant 10 micro-molles par litre d'urine, les diabétologues et endocrinologues orientent en premier lieu leurs investigations vers un diabète sucrée. L'analyse est réalisée sur une miction fraîche [114].

La recherche qualitative est réalisée au moyen de bandelettes réactives (*Combur-test BœhringerMannheim, Multistix Ames-Bayer* …) qui utilise la réaction glucose-oxydase /peroxydase et la tétraméthylbenzidine comme indicateur. La coloration passe du jaune au vert en présence de glucose. Celle-ci est sensible à l'interférence de nombreuses substances réductrices présentes dans les urines [114].

Le dosage quantitatif quant à lui, est effectué sur des spectrophotomètres et analyseurs automatisés. Le protocole analytique met en jeu des réactions enzymatiques à la glucose-oxydase. L'analyse est réalisée sur un échantillon d'urine fraîchement émise ou collectée sur les 24 dernières heures. En cas d'analyse différée, il est recommandé de conserver les urines au frais afin d'éviter l'action bactérienne [114].

I.5.2.4. HbA1c "hémoglobine glyquée"

L'utilisation de l'hémoglobine glyquée pour le diagnostic du diabète a été proposée en 2009 par un comité d'experts nommé par l'ADA, l'EASD et la FID. L'année suivante, une consultation de l'OMS valorise cette recommandation, mais insiste sur le besoin de standardisation de l'essai et sur les problèmes d'intérprétation des résultats [12]. L'hémoglobine glyquée est l'expression qui regroupe toutes les formes d'hémoglobines comportant des valines et/ou des lysines glyquées par le glucose, le fructose, le glucose 6-phosphate et/ou le fructose 1,6 diphosphate. Or, pour le diagnostic et la surveillance du diabète de type 2, c'est plutôt l'HbA1c qui est recommandée. Il s'agit d'une forme moléculaire bien spécifique, caractérisée par des hémoglobines sur lesquelles les radicaux NH_2 de la valine terminale localisée au niveau de la chaîne β, sont fixées et de façon irréversible des molécules de glucose [115,116,117]. Le mécanisme de fixation n'est pas enzymatique. L'entrée du glucose à l'intérieur des érythrocytes se fait par diffusion passive. La durée de vie normale des érythrocytes étant d'environ 60 jours en moyenne, le taux d'HbA1c évolue avec la fabrication de nouveaux érythrocytes. Les valeurs d'HbA1c sont directement proportionnelles à la concentration moyenne de glucose dans le sang (tableau III) et ne sont pas soumises aux fluctuations quotidiennes.

Actuellement, toute la prise en charge qu'elle soit médicalisée ou non, repose essentiellement sur la maîtrise des fluctuations plasmatiques en l'HbA1c. Le succès de l'HbA1c en tant que marqueur de l'équilibre glycémique est consolidé par le fait qu'il reflète l'histoire d'au moins trois mois d'exposition des hémoglobines au glucose. Le prélèvement peut d'ailleurs être effectué à tout moment de la journée sans que la personne soit à jeu [111].

Tableau III : corrélation entre l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la concentration en glucose dans le sang (glycémie) [11,37,102].

Paramètre analytique	**Unité**	**Niveaux**						
HbA1c	% (DCCT)	6	7	8	9	10	11	12
	mmol/l (IFCC)	20	31	42	53	64	75	86
Concentration en glucose plasmatique	mg/dL	126	154	183	212	240	269	298
	mmol/L	7,0	8,6	10,2	11,8	13,4	14,9	16,5

Le dosage de l'HbA1c est réalisable par plus d'une trentaine de méthodes, y compris les plus récemment développées, telle que la technique de couplage HPLC-spectrométrie de masse, validée par l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine) en vue de l'adopter comme méthode de référence [118]. En effet, c'est la technique classique de chromatographie liquide de haute performance, optimisée dans l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) qui reste la méthode de référence. Pour assurer une bonne reproductibilité analytique inter-laboratoires, le programme américain NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) recommande la standardisation des modes opératoires à l'aide d'un étalon DCCT [111]. En cas d'essai d'inter-comparaisons, l'écart maximal toléré par rapport à la moyenne du groupe est de 7 %. Le coefficient de variation intralaboratoire ne doit pas dépasser 2 % [117]. Le prétraitement des échantillons par centrifugation ou par des anti-glucolitiques permettrait de préserver l'intégrité de l'échantillon et de contribuer en faveur de l'exactitude.

A titre indicatif, les essais d'intercomparaisons prouvent que les performances de la technique IFCC sont plus notables. En effet, les reproductibiltés inter et intra-laboratoires ont montré des coefficients de variations très bas, soit 0,5 à 2 % et 4 à 2,3 % respectivement [118].

Les résultats d'analyses sont exprimés en % d'HbA1c par rapport à l'hémoglobine totale. Sous pression des instances internationales, ce mode d'expression devrait être progressivement abandonné au profit du millimoles par mole [111,115,116]. Récemment de nombreux pays (cas de l'Italie en 2013) ont commencé à adopter cette formulation. Pratiquement, la conversion entre les deux unités est possible selon la formule suivante : HbA1c (%) = [0,0915 x HbA1c " (mmol/mol)] + 2,15 [102,117]. Le seuil critique (6,5 % équivalent à 48 mmol/mol) proposé par l'ADA, l'EASD et la FID correspond au niveau d'apparition des complications microvasculaires notamment rétinienne [14,112].

L'interprétation des résultats analytiques obtenus aussi bien dans le cadre de diagnostic ou dans le cadre de surveillance, doit faire appel à toutes les composantes pouvant influencer le dosage [119]. Dans ce sens, les hémoglobinopathies, l'hyperbilirubinémie, l'hypertriglycéridémie [12,117], la splénectomie, l'alcoolisme [12,120], l'anémie, la transfusion

récente, l'hyperleucocytose [119], la grossesse, l'urémie et le paludisme jouent des rôles prépondérants [12,17].

Dans de telles circonstances, où le taux d'HbA1c est peu fiable, il est recommandé de chercher en alternative d'autres marqueurs biologiques qui pourraient servir pour l'appréciation de la glycémie. Comme alternatives possibles, la fructosamine, l'albumine glyquée, et le 1,5-anhydroglucitol sont les mieux considérées. Ces tests sont utiles pour refléter les changements de la glycémie à plus court terme [119].

I.5.2.5. Fructosamines

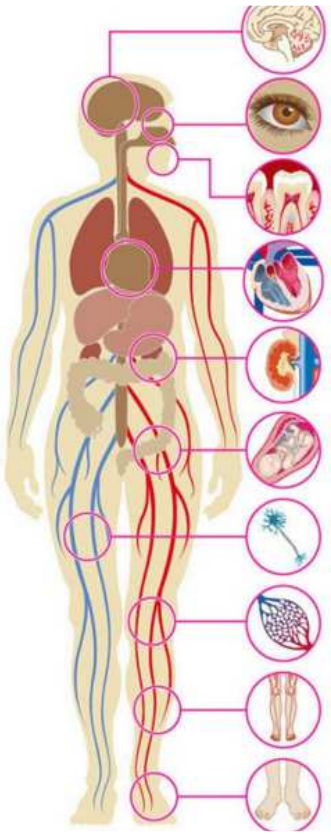
La fructosamine désigne l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le sérum. 80 % de ces protéines sont constituées par de l'albumine. Sachant que l'albumine a une demi-vie plus courte (14-20 jours) que l'hémoglobine, aussi bien fructosamine que albumine glyquée fournissent des informations sur le contrôle de la glycémie sur une période beaucoup plus courte que ne le fait l'HbA1c. Pour les quantifier, plusieurs méthodes permettent de les cibler spécifiquement [114,115].

Les tests de d'albumine glyquée et de la fructosamine sont plus sollicités que l'HbA1 chez les diabétiques sous hémodialyse, les personnes subissant un traitement d'érythropoïétine et les sujets ayant une maladie rénale chronique, ou hémoglobinopathies. Parfois, ils sèvrent à l'évaluation d'un changement thérapeutique antidiabétique dans des délais raisonnables. Cependant, il semble que globalement, la capacité prédictive du diabète et de sa gestion est nettement inférieure par rapport à celle de HbA1c. Les techniques de dosages méritent plus de standardisation [115].

I.6. EVOLUTION DU DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type de type 2 est une maladie sournoise qui entraîne à bas bruit des complications dégénératives micro-angiopathiques et macro-angiopathiques. Ces complications sont le résultat naturel de l'évolution d'une maladie réputée chronique non guérissable mais traitable. Un mauvais pronostic et/ou une négligence préventive de la part du patient accélèrent l'altération de son système vasculaire, neurologique et musculaire et perturbent les processus physiologiques de son corps. Ces complications et plus particulièrement dans les pays pauvres sont responsables de l'augmentation de la morbidité et la mortalité [121].

Symptomatiquement, l'évolution dégénérative du diabète de type 2 se manifeste en plusieurs endroits du corps humains (figure 11). Du point de vue clinique, l'évolution finit par générer une multitude de pathologies qui selon leurs degrés de gravité vont conditionner le mode de vie du malade, handicaper son quotidien voire épuiser ses moyens financiers.



complication vasculaire cérébral (AVC)

rétinopathie (troubles oculaires)

parodontopathie et infections buccales

pathologies cardiaques et coronariennes ; infarctus cardiaque

néphropathie et insuffisance rénale

macrosomie fœtale et difficultés à l'accouchement

neuropathie périphérique (fourmillement jambe)

complication vasculaire périphérique (HTA)

Perte de sensibilité jambe (motricité)

Pied diabétique (plaie plantaire, ulcération)

Figue 11 : localisation des différentes complications micro et macroangiopatiques associées au diabète de type 2 [8,122].

I.6.1. Complications aigues du diabète de type 2

Tout diabétique de type 2 peut un jour présenter des désordres métaboliques graves, constituant souvent une urgence thérapeutique. En phase de complication confirmée, l'hospitalisation devient indispensable [123]. Certaines de ces complications sont en rapport direct avec la maladie (acidocétose et coma hyperosmolaire). Les malades sont aussi exposés aux risques d'hypoglycémies [124] et à l'acidose lactique qui peuvent êtres occasionnés par le traitement pharmacologique. Les facteurs de prédiction et/ou des examens diagnostiques de telles complications [36,123,125] sont à titre indicatif mentionnés dans l'annexe 2.

I.6.2. Complications chroniques du diabète de type 2

I.6.2.1. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique se manifeste par des lésions des petits vaisseaux qui irriguent la rétine. C'est la première cause de malvoyance et de cécité chez les diabétiques de moins de 60 ans. Le risque croît avec l'évolution du diabète puisque plus de 75% des sujets présentent les symptômes après deux décennies d'ancienneté de diabète [126]. Globalement, 2% des diabétiques deviennent aveugles [127]. Le mauvais contrôle de la glycémie amplifie la sévérité de cette complication. Le suivi ophtalmologique, tel qu'il est recommandé, doit être au moins annuel pour pouvoir mettre en place l'intervention adaptée [128].

I.6.2.2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux. Environ 15% des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution. Lorsque la fonction du rein est perdue, la médecine fait recours à la dialyse ou à la transplantation rénale [126].

I.6.2.3. Neuropathie diabétique

L'hyperglycémie chronique finit par nuire au fonctionnement du système nerveux. Elle atteint les grandes fibres myélinisées de type Aα et ß (responsable de la sensibilité proprioceptive et vibratoire) ainsi que les petites fibres Aα et ß (responsables de la sensibilité

thermoalgésiques) [74]. La personne ressent alors des picotements, des douleurs et une perte de sensibilité, d'abord aux extrémités (orteils et doigts), puis le long des membres. La neuropathie augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies qui peuvent générer des ulcères intraitables. Selon l'OMS [129], Le risque d'amputation est dix fois plus élevé chez les diabétiques [126]. Au Etats unies, plus de la moitié des amputations localisées au niveau des membres inférieurs sont la conséquence des ulcérations liée au diabète [130].

La dysautonomie diabétique a des répercussions multiples dont les plus évidentes concernent l'altération des systèmes cardiovasculaire, digestive et urogénital [74,131,132].

Pour plus d'investigations, l'annexe 2 rapporte quelques facteurs de prédiction et/ou examens de diagnostiques à adopter selon le type la pathologie [36,37,133].

I.6.2.4. Complications vasculaires coronariennes

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. A terme, lorsque les plaques obstruent presque complètement les artères (athérosclérose), il y a un risque élevé d'infarctus. Environ les deux tiers des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC [134]. Le risque relatif pour les diabétiques de développer une complication coronarienne se situe entre 2 et 4 fois. Ce taux est plus élevé chez les femmes [126]. La fragilisation de l'os suite à une mauvaise irrigation, prédispose 5 fois le diabétique aux fractures [135].

I.6.2.5. Complications vasculaires cérébrales

Le risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est de même ordre que l'infarctus cardiaque. Ces incidents surviennent suite à l'Obstruction d'une artère cervicale ou conduisant au cerveau, ou par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. Un diabétique sur deux décède d'une cardiopathie ou d'un accident vasculaire cérébral [126]. Les incidences de ces deux attaques semblent diminuer durant les deux dernières décennies [136].

En France, la base de données AMPHI-2008/2010, montre que 14,5% des patients adultes affiliés au régime de l'Assurance Maladie et hospitalisés pour AVC, sont décédés lors de l'hospitalisation initiale pour AVC. A un mois, la mortalité post-AVC s'élève à 16% et à un an, elle atteint 28%, soit plus du quart. La létalité un an après un AVC reste importante, même si elle diminue progressivement [137].

I.6.2.6. Complications vasculaires périphériques

Les diabétiques ont un risque accru de développer une maladie vasculaire périphérique[36,37,138] (annexe 4). Dans les jambes, les pieds et les orteils, les artères durcissent et se rétrécissent. La circulation sanguine se trouve alors très réduite, ce qui prépare le terrain ischémique. Le risque relatif pour l'artérite des membres inférieurs se situe entre 5 et 10 avec une prédisposition masculine plus prononcée [54].

I.6.3. Effets lésionnels

L'hyperglycémie chronique est responsable du déclanchement de divers processus d'altérations fonctionnelles et structurales par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes physiopathologiques et neurophatologiques complexes. L'histoire naturelle des complications débute par des stades d'anomalies fonctionnelles qui sont réversibles par un bon contrôle glycémique, et arrivent à des états de lésions structurales irréversibles. Le cas de la néphropathie, qui évolue de la micro-albuminurie (réversible) à une insuffisance rénale terminale (irréversible) est un bon exemple [74].

Certains de ces processus commencent avant même que les symptômes cliniques du diabète n'apparaissent chez les patients diabétiques (cas la rétinopathie diabétique). Un bon pronostic à la découverte du prédiabète ou du diabète détermine l'état de sévérité des lésions tissulaires et contribue par une prise en charge adaptée à la réduction de sa progression.

Dans les conditions de l'hyperglycémie, des réactions de glycation non-enzymatiques des protéines aboutissent à la formation de produits de glycation avancés irréversibles (AGE : A*dvanced Glycation Endproducts*) [130]. En s'accumulant dans certains tissus et en induisant

la modification structurale et fonctionnelle d'autres protéines telles que les lipoprotéines, les AGEs neutralisent l'effet vasodilatateur de l'oxyde nitrique (NO). Leur liaison aux récepteurs (RAGE) présents sur les cellules endothéliales et les macrophages induit une formation de radicaux libres, de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance (IGF-I, VEGF)[74].

L'accumulation des polyols et la glycation avancée des produits finaux (AGE) ont été impliqués dans la pathophysiologie du diabète par l'intermédiaire de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le stress oxydatif initie quatre événements moléculaires majeures impliquées dans la pathogenèse des complications diabétiques. Il s'agit de l'augmentation de la synthèse des polyols, la formation de produits terminaux de glycation (AGE), l'activation de la protéine kinase C (PKC) et l'augmentation des reflux à travers la voie des hexoasmines [127].

Partie II :

PRISE EN CHARGE

DU DIABETE DE TYPE 2

II.1. MOBILISATION INSTITUTIONNELLE ET MECANISMES DE REGULATION FACE AU DIABETE

II.2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE NON PHARMACOLOGIQUE

Les approches thérapeutiques du diabète sont multiples. Ils reposent essentiellement sur l'organisation, l'hygiène de vie (activité physique et alimentation), les médicaments (Antidiabétiques oraux ou injectables) et l'éducation sanitaire et nutritionnelle. Dans ce travail, Considérant que la pharmacothérapie constitue le socle incontournable dans la prise en charge des d'hperglycémies chroniques, et que son efficacité tient aux détails, il a été jugé plus intéressent que cet aspect soit abordé en une partie à part.

II.1. MOBILISATION INSTITUTIONNELLE ET MECANISMES DE REGULATION FACE AU DIABETE

Pour les diabétiques, les acquis thérapeutiques, technologiques et juridiques sont le fruit de partenariat transfrontalier en matière de recherches, de consensus, de sensibilisation, de revendications et d'alliances. Les progrès réalisés sont le résultat de l'articulation entre le local, le national et l'international.

II.1.1. Mécanismes mondiaux de lutte contre le diabète

II.1.1.1. Engagements internationaux pour la lutte contre le diabète de type 2

Grâce aux efforts continus de la fédération internationale du diabète, de l'Organisation mondiale de la santé, de la fondation mondiale du diabète et les multiples ONG nationales et internationales, la problématique du diabète et des maladies non transmissibles (MNT) a gagné en reconnaissance au niveau international et notamment de la part de l'ONU. D'ailleurs, malgré que la prise de conscience de la gravité des MNT aie toujours été un fait établi, les premières prises de position internationales n'ont été officialisées que durant cette décennie après que plusieurs résolutions ont été adoptées par les Assemblées mondiales de la Santé de l'OMS (WHA53.17, WHA61.14, WHA55.23, WHA57.17, …) [139].

La première mobilisation internationale spécifiquement ciblée sur la lutte contre le diabète a été couronnée le 20 décembre 2006 par la validation de la résolution des Nations Unies n°61/225 [140]. En adoptant cette résolution, l'ONU a reconnu le diabète en tant que maladie chronique, invalidante et coûteuse, qui s'accompagne de graves complications, fait

courir de graves risques aux familles, aux états membres et au monde entier et entrave sérieusement la réalisation des objectifs de développement convenus sur le plan international, notamment les objectifs du Millénaire pour le développement. Ce dernier plan s'est achevé en 2015 [141].

La reconnaissance politique du diabète et des maladies non transmissibles (MNT) dans l'agenda de la santé mondiale s'est progressivement concrétisée durant cette décennie. En effet, la déclaration politique des Nations Unies, adoptée lors du sommet des Nations Unies sur les maladies non transmissibles en septembre 2011 [142], la conférence des Nations Unies relative au développement durable (Rio+20) en 2012 (résolution 66/288) [143], et la 66ème Assemblée mondiale de la santé qui s'est tenue à Genève en mai 2013 [144] ont toutes affirmés que le diabète et les autres maladies non transmissibles constituent des menaces majeures pour le développement au XXIème siècle et doivent être abordés à l'échelle mondiale.

En 2013, les 194 états membres de l'OMS ont voté à l'unanimité le plan d'action globale volontaire 2013-2020 pour la prévention et le contrôle des maladies non transmissibles (résolution WHA66.10). Au titre de cette adoption, les gouvernements se sont engagés à émettre régulièrement des rapports comportant les tendances des six objectifs mondiaux et les 25 indicateurs dont ils ont convenu. L'examen de ces rapports, traduira en principe les progrès réalisés et les niveaux d'adhésions des états dans la lutte contre les maladies non transmissibles [8,144]. Pour faire aboutir ce plan, toutes les organisations internationales affilées à l'ONU (plus de 20 : FAO, UNSCN, UNICEF, UNESCO, …) apporteront leurs contributions dans le cadre des missions qui leurs incombent [145].

En Mai 2014, le 67ème Assemblée générale mondiale de la santé des Nations Unies a rappelé encore à la vigilance et à la mobilisation générale. En effet, lors de sa réunion à Genève du 19 au 24 Mai 2014, elle a confirmé que les progrès accomplis dans la lutte contre les maladies non transmissibles dont le diabète, sont insuffisants et très inégaux. Elle a retenu plusieurs indicateurs et engagements qui se rapportent à la gouvernance, la prévention et la réduction des facteurs de risque, des soins de santé et à la surveillance[146,147].

II.1.1.2. Charte internationale des droits et responsabilités des diabétiques

La charte internationale des droits et responsabilités des personnes atteintes du diabète a été élaborée par la fédération internationale du diabète. Celle-ci reconnaît que les personnes atteintes du diabète peuvent jouer un rôle essentiel dans la lutte contre cette épidémie s'ils disposent des droits et des possibilités d'agir en partenaires égaux avec les prestataires de soins de santé et les gouvernements [148].

La charte rappelle que les droits humains et sociaux des diabétiques sont préservés au même titre que les personnes qui n'ont pas de diabète. Elle soutient le droit fondamental des personnes atteintes du diabète à vivre une vie pleine leur offrant des possibilités équitables en matière d'apprentissage et de travail. La charte reconnaît cependant que les personnes atteintes du diabète ont aussi des responsabilités, notamment en ce qui concerne le partage de l'information avec leurs prestataires de soins de santé et avec leurs entourages, ainsi que l'obligation du respect envers les droits des autres personnes atteintes du diabète et leurs prestataires de soins.

Cependant, pour que le contenu de la charte acquièrent le statut de l'obligation, il faut qu'elle passe sous forme de convention des droits et obligations des malades diabétiques conformément aux procédures reconnues par le droit international en matière d'élaboration et d'approbation des conventions internationales [149].

II.1.1.3. Organisations phares en diabétologies

Plusieurs sont les organismes internationaux (OMS, FID, EASD, WDF, ADA, …) qui se sont distingués dans la lutte contre le diabète. Leurs contributions n'ont cessé de consolider les droits humains, sociaux et économiques des malades. Ces organisations sont très hiérarchisées.

II.1.1.3.1. Organisation mondiale de la santé

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) siège à Genève en Suisse. C'est est une institution spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique.

Fondée en 1948 sous la direction du Conseil économique et social des Nations unies, elle coordonne actuellement six bureaux régionaux à savoir celui de New Delhi pour l'Asie du Sud-Est, du Caire pour la Méditerranée orientale, de Manille pour le Pacifique occidental, de Washington pour l'Amérique, de Brazzaville pour l'Afrique et de Copenhague pour l'Europe.

L'OMS est dirigée par 197 États membres, réunis à l'Assemblée mondiale de la santé.

Selon sa constitution, l'OMS a pour objectif d'amener tous les peuples du monde au niveau de santé le plus élevé possible. Elle entreprend des partenariats avec près de 80 groupes.

Dans son plan d'action 2008-2013 pour la stratégie mondiale de lutte contre les maladies non transmissibles, l'OMS avait recommandé des mesures essentielles aux membres en vue de renforcer la surveillance et de normaliser la collecte des données sur les facteurs de risque de MNT, l'incidence des maladies et la mortalité par cause. Le plan a appelé également les états membres à fournir de façon systématique des données et des informations sur les tendances liées aux MNT et leurs facteurs de risque stratifiés par âge, sexe et groupe socio-économique, et à fournir des informations sur les progrès accomplis dans la mise en œuvre des stratégies et plans nationaux [150]. En 2013 et après que l'ONU a adopté la lutte contre les maladies non transmissibles, l'OMS a réitéré ces « exigences ».

Au Maroc, le bureau de l'OMS coordonne la coopération technique et l'encadrement dans le secteur de la santé. Il assume des fonctions de conseil en matière de politique sanitaire et d'appui technique, d'information, de relations publiques et de sensibilisation, de gestion et d'administration [151]. A titre indicatif, le royaume a bénéficié de l'appui de l'OMS dans le cadre de la biennie 2014-2015 [6].

II.1.1.3.2. Fédération Internationale du Diabète

Fondée en 1950, la Fédération Internationale du Diabète (FID) siège actuellement à Bruxelles en Belgique. C'est une organisation qui coiffe plus de 200 associations nationales de lutte contre le diabète, dans plus de 160 pays. Il s'agit, non d'une association d'individus, mais d'une fédération d'associations nationales ou régionales ayant pour objet la défense et la

protection de tous ceux qui dans le monde sont affectés directement ou indirectement par le diabète [152].

Sa mission consiste particulièrement à promouvoir la prévention et les soins du diabète à travers le monde. Elle publie régulièrement des chiffres et des faits, des prises de position, des normes et des lignes directrices. Elle met également à disposition différents outils pratiques tels que du matériel pédagogique et des documents de sensibilisation. La FID est associée au département de l'information des Nations Unies et entretient des relations officielles avec l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation panaméricaine de la Santé (PAHO) [1,8].

Les associations nationales de lutte contre le diabète membres de la fédération sont regroupées au sein des sept subdivisions régionales : zone Afrique (AFR), zone Europe (EUR), zone Moyen-Orient et Afrique du Nord (MENA), zone Amérique du Nord et Caraïbes (NAC), zone Amérique centrale et du Sud (SACA), zone Asie du Sud-Est (SEA) et zone Pacifique occidental (WP). Le Maroc fait partie de la zone MENA.

La FID a fait de la lutte contre le diabète de type 2 une de ses priorités tant par la publication régulière de l'Atlas Mondial du Diabète qui en actualise les données épidémiologique et les conséquences socio-économiques, que par des actions de sensibilisation d'envergure telles que celles menées aux Nations-Unies et à l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle a fait par ailleurs, motiver la reconnaissance du diabète comme un domaine prioritaire par une résolution adoptée en 2006. En 2011, elle fonde avec trois autres fédérations l'Alliance mondial contre les MNT ; un réseau qui regroupe plus de 2000 organisations de la société civile active dans le domaine des MNT. C'est cette alliance qui a plaidé pour faire reconnaître l'importance des maladies non transmissibles au près de l'ONU[141]. La démarche s'est encore accrue par la résolution de l'OMS en mai 2013.

Célébrée chaque année le 14 novembre, la Journée mondiale du diabète est la campagne de la Fédération internationale du diabète et de ses associations membres. L'initiative a été lancée par la FID et l'OMS en 1991. En 2007, la Journée devient l'une des Journées Officielles des Nations Unies par l'adoption de la Résolution 61/255.

Au Maroc, la FID reconnait la Ligue Marocaine de Lutte Contre le Diabète (LMLCD) comme étant un représentant très actif aussi bien au niveau national, régional et international.

II.1.1.3.3. Association européenne pour l'Etude du Diabète

L'Association européenne pour l'Etude du Diabète, mieux connue sous son acronyme anglais EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) a été fondée à Montecatini en Italie le 21 Avril 1965, conformément aux recommandations du Congrès FID de Toronto. Il siège à Dusseldorf et dispose d'un bureau de liaison CEE à Bruxelles [153]. Il s'agit d'une association de personnes individuelles intéressées par la recherche et le progrès des connaissances sur le diabète [152]. Les membres actifs de l'Association comptent actuellement plus de 7000 chercheurs dans plus de 110 pays [154].

Les objectifs de l'Association sont d'encourager et de soutenir la recherche dans le domaine du diabète, de diffuser rapidement les connaissances acquises et de faciliter son application [155]. Elle organise chaque année un congrès réunissant quelques 15 000 à 18 000 participants et publie le journal « Diabetologia » [152].

En 1999, l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) a augmenté son engagement en créant la Fondation européenne pour l'étude du diabète (EFSD). L'EFSD à but non lucratif, est devenue une agence européenne de financement importante pour la recherche sur le diabète. La plupart des programmes offrent un financement pour les chercheurs travaillant en Europe et des pays associés, mais certains peuvent êtres ouverts aux scientifiques de partout dans le monde [156].

II.1.1.3.4. Fondation mondiale du Diabète

La Fondation mondiale du Diabète, mieux connue sous le nom de World Diabetes Foundation ou WDF a été créée en 2002 à Copenhague par une décision de l'Assemblée générale de la firme Novo Nordisk. Ses statuts lui permettent d'être dirigée par un conseil d'administration totalement indépendant de la firme donatrice.

Cette organisation internationale œuvre exclusivement dans les pays reconnus officiellement en voie de développement en vue d'améliorer les conditions de ceux qui sont affectés par le diabète [152]. Depuis sa création, la fondation a financé près de 300 projets concrets pour la prévention et la prise en charge du diabète pour un montant avoisinant les 80 millions d'euros [157].

II.1.1.3.5. Association Américaine du Diabète

Fondée en 1940 en tant qu'association américaine de médecins, de professionnels de la santé et de sociétés, l'ADA s'est complètement convertie en 1970 en une organisation de bénévoles ouverte à tous les acteurs œuvrant dans une discipline liée aux diabètes. Actuellement, l'ADA dirige près de 80 bureaux locaux à travers les États-Unis et siège à Alexandria en Virginie [158].

À but non lucratif, l'ADA récolte des dons et obtient des subventions substantielles du gouvernement fédéral des États-Unis [159]. En contre partie, elle fournit de la recherche fondamentale et clinique sur le diabète, l'information, la sensibilisation et de l'expertise. Ses programmes de recherches sont conçus en étroite synergie avec les travaux et le rôle des Instituts Nationaux de la santé (NIH : *National Institutes of Health*).

Les missions de l'ADA focalisent sur la prévention et le traitement du diabète et sur l'amélioration de la qualité de vie des diabétiques. Pour assurer ces missions, l'Association s'est investi activement dans la promotion de la recherche scientifique et pour les droits des personnes atteintes de diabète. Elle publie ses résultats scientifiques, fournit de l'information et d'autres services aux personnes atteintes de diabète, leurs familles, les professionnels de santé, les entreprises et le public [160]. Ses recommandations sous formes de normes de soins, lignes directrices, déclarations, consensus, ou autres sont généralement partagées avec les hautes instances internationales telles que l'ONU et l'OMS [161]. Les résultats de ses travaux et activités sont pour la pluparts publiés dans les journaux « Diabetes », « Diabetes Care », « Clinical Diabetes » et « Diabetes Spectrum ».

II.1.2. Mécanismes nationaux de lutte contre le diabète

II.1.2.1. Conformité du système de santé à la prise en charge du diabète de type 2

Beaucoup de systèmes de santé nationaux n'accompagnent pas les exigences imposées par les changements épidémiologiques des maladies chroniques non transmissibles. En effet, le fardeau qu'entraîneraient ces types de pandémies et leurs complications pose un défi majeur aux systèmes de santé et des services sociaux, dont les structures sont encore très axées sur une réponse aux problèmes aigus de santé. Il leur est ainsi difficile de fournir les soins et services les plus appropriés aux personnes atteintes de maladies chroniques et de répondre à l'ensemble de leurs besoins à long terme. Les systèmes et les organisations ayant modifié leur conception, leur structure et leur façon d'offrir des services ont montré qu'il est possible d'en améliorer la capacité à répondre plus adéquatement aux besoins de soins liés aux maladies chroniques [162].

L'influence internationale dans la construction d'une dynamique nationale conduit parfois les autorités nationales à entamer les changements qui s'imposent. L'évaluation régulière, méthodique et transparente de la performance du système de santé constitue l'instrument moderne pour le progrès. Selon l'OMS le processus d'évaluation des systèmes de santé nationaux doivent permettre de suivre, d'évaluer, de communiquer et de réexaminer la réalisation d'objectifs gouvernementaux [163]. L'OMS s'attelle à susciter et à soutenir les plans d'amélioration fondés sur des perspectives intégrées de la surveillance, de la prévention, de lutte contre le diabète et ses complications et de la gestion des soins liés à ces maladies chroniques [162] et font intervenir des mécanismes impliquant et mobilisant tous les acteurs du système [164].

II.1.2.2. Optimisation des coûts médicaux du diabète de type 2

Le coût médical du diabète sous entend plusieurs types de dépenses [126] :

- les dépenses non pharmacologique engagées pour l'adoption d'un nouveau mode de vie (diététique, exercices physiques, perte de poids, …) et pour la surveillance (consultations et contrôle de la glycémie) ;
- les achats des médicaments et des dispositifs médicaux (seringues, …) ;

- les frais de gestion des complications du diabète de type 2 (consultations multidisciplinaires, analyses biologiques, imagerie diagnostique, hospitalisations, soins à domicile, …). Cette catégorie absorbe la plus grande partie des coûts du diabète.

La majorité des études considèrent l'ensemble des coûts, sans distinction entre la maladie et ses complications [165,166]. Le traitement optimal du diabète de type 2 consiste à assurer à moindre coût, le contrôle convenable la glycémie tout en évitant la survenue des complications aiguës et chroniques [167]. Or, les médicaments les plus récents, en particulier les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs des SGLT2, sont nettement plus coûteux que les antidiabétiques oraux (ADOs) de première génération que sont la metformine et les sulfonylurées. En cas d'échec des ADOs, l'alternative est de recourir à des médicaments injectables. Cette solution est cependant encore plus onéreuse si l'on fait appel à des analogues de l'insuline, ou encore à des agonistes des récepteurs du GLP-1 [23].

La réticence des états à accorder le remboursement aux médicaments nouveaux, aux prix élevés, influe énormément sur les ressources des malades. Les pays, notamment africains, qui sont exposés le plus souvent à des situations socioéconomiques difficiles, sont confrontés aux difficultés d'accès à de nouveaux médicaments onéreux. Ceci limite les choix pharmacologiques parmi ceux proposés dans la prise de position des experts de l'ADA et de l'EASD publiée en janvier 2015 [167].

La prescription des nouveaux médicaments peut se justifier pour certaines indications thérapeutiques ciblées, mais rien n'impose que, dans une classe existante, les nouvelles molécules se substituent aux anciennes de façon systématique. Ce comportement se traduit souvent par un alourdissement des dépenses de santé, dès lors que la prescription se tourne préférentiellement vers les nouvelles molécules vendues à des prix élevés, au détriment des plus anciennes souvent génériquées dont les prix sont plus faibles [168].

Cependant, il est confirmé que les pays qui investissent plus dans la prévention et le diagnostic précoce, voir à l'état de pré-diabète, réussissent à réduire considérablement les coûts sociaux et budgétaires et indirectement les charges individuelles et familiales. Les

données de l'ADA, rapportent que le coût économique supporté en 2012 est estimé à 1000 dollars pour chaque américain. La charge moyenne pour chaque diabétique est 10 970 $ alors quelle n'est que de 510 $ pour un prédiabétique [166]. Actuellement le cours du dollar est voisin de 10 dirhams.

II.1.2.3. Approche des recommandations relatives à la prise en charge du diabète

Les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des diabétiques changent constamment suite à l'évolution des connaissances en la matière. Les innovations sont publiées sur différents supports. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne [169].

Pour promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des diabétiques, la plus part des pays se sont dotés d'entités compétentes (sociétés savantes) engagés par leurs impartialités dans les domaines de la consultation. Ces consultants ont le devoir d'élaborer des protocoles sous formes de propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques spécifiques. Le contenu de telles « normes ou directives », souvent inspiré à partir de documents édités par des organisations internationales, rapporte la synthèse du niveau de preuve scientifique et l'opinion des experts sur le thème considéré.

Or, dans un domaine trop influencé par les conflits d'intérêts, il est du devoir de l'état de s'assurer de la pertinence des recommandations à adopter sur son territoire et d'examiner ce qui plaident spécialement en faveurs de certaines prescriptions [170]. Les directives rapportant des modifications de seuils critiques devront elles aussi êtres analysées avant de les recommander aux professionnels. Une infime variation d'un seuil introduirait une grande population dans la catégorie des malades. En soumettant ces personnes au traitement, probablement en surmédicalisation suite au sur-pronostic, l'industrie génère des profits considérables.

Au Maroc, le protocole thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2 a été validé et approuvé en juin 2015 dans le cadre d'une convention de partenariat signée entre le ministère de la santé, l'Agence nationale de l'assurance maladie (ANAM), la Société marocaine des sciences médicales (SMSM) et le Conseil de l'Ordre des médecins chargé de l'élaboration des protocoles thérapeutiques. Ce protocole fait partie d'une série de référentiels de bonnes pratiques pour assurer la qualité des soins de six pathologies chroniques fréquentes et coûteuses (diabète de type 2, asthme, polyarthrite rhumatoïde, cancer du sein, insuffisance rénale aigue et insuffisance rénale chronique terminale) [171]. D'autres recommandations de bonnes pratiques médicales (plus de 28 protocoles) sont en cours d'élaboration ou en phases de validation [172].

II.1.2.4. Vigilance médicale et médiatique

La campagne de presse, début 2011 en France, sur les effets et méfaits du Médiator®, puis la publication de la liste de 77 produits considérés comme "dangereux" ont semé une certaine confusion dans les esprits. Ces événements ont soulevé beaucoup de questions quant à l'organisation du système sanitaire et de la pharmacovigilance [173]. D'ailleurs, les scandales sanitaires défraient régulièrement la chronique médiatique et peuvent donner le sentiment d'une mise en danger volontaire de la population concernée par des acteurs économiques guidés par leurs seuls intérêts économiques et financiers, et parallèlement, d'une irresponsabilité des acteurs politiques et des organismes publics.

Le diabète de type 2, maladie qui affecte directement ou indirectement la majorité de la population, n'échappe évidement pas aux polémiques. Les réactions médiatiques sont ainsi vite amplifiées et concernent plusieurs aspects.

II.1.2.4.1. Rupture d'antidiabétiques

En 2014, pas moins de 50 médicaments de toutes spécialités ont été déclarés manquant à un moment donné au Maroc. En France se sont plus de 500 spécialités qui ont été signalées. Ces ruptures d'approvisionnement de médicaments (antidiabétiques oraux et injectables y compris) ont constitué de véritables préoccupations de santé publique dans ces pays.

Pour une meilleure gestion de la pénurie, chaque pays est dans l'obligation de disposer d'outils de signalement (ministère de la santé, Ordre national des pharmaciens,…)[174]. Les causes de ruptures sont multiples. Elles peuvent être nationale ou internationales, intentionnées ou non, légales ou non.

Les systèmes performants sont ceux qui sont en mesure de déceler précocement les pénuries et agir le plus rapidement possible pour rétablir de l'ordre et proposer les solutions alternatives (substitutions possibles, renvois aux accès limités, …). L'analyse quantitative (caractère répétitif) et qualitatif (causes) permettront le redressement vers une satisfaction des professionnels et des diabétiques.

Dans ce sens, le Maroc exige selon l'Arrêté du ministère de la santé n° 263-2 que tout établissement pharmaceutique doit disposer en stock d'au moins 25 % de la quantité de chaque médicament qu'il commercialise, estimée par rapport aux ventes de l'année précédente. Les répartiteurs doivent assurer un stock de sécurité équivalent au 1/12ème du total de leurs ventes au cours de l'année précédente [175].

II.1.2.4.2. Risque de cancer associé aux antidiabétiques

Il semble que tous les antidiabétiques sont tous soupçonnés d'accroître le risque de cancers. Les sulfonylurées et glitazones pour plusieurs formes de cancer, l'insuline glargine pour le risque de cancer du sein chez la femme [176,177], la pioglitazone pour le cancer de la vessie [178] et les incrétines pour le cancer du pancréas ont fait l'objet d'alertes [179].

Publier des articles qui alertent contre les risques iatrogènes est très sollicité. Mais, la propagation de telles alertes, encore au stade de l'hypothèse, peut avoir des effets dévastateurs. En effet une fois lancée, des postures hostiles et des polémiques de la part des accusateurs prédominent les débats authentiques [180]. Le rôle des pouvoirs publics est d'inciter les sociétés savantes de réguler les débats, et d'éclairer les diabétiques sur les vrais risques que courent ces malades à court et long terme.

II.2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE NON PHARMACOLOGIQUE

II.2.1. Enjeux de l'annonce diagnostique en diabétologie

L'annonce du diagnostic du diabète ou de l'une se ses complications chroniques est un temps nécessaire et utile pour informer le patient sur sa maladie. Elle exige de l'écoute, de l'empathie et du respect des données socioculturelles et religieuses du patient de la part du professionnel (médecins généralistes, spécialistes, pharmacien, …) amené à faire l'annonce. Elle aide le patient à mieux concevoir et vivre sa maladie grâce à un meilleur départ quel que soit le pronostic [182].

L'annonce constitue donc la première étape de l'éducation thérapeutique. Le professionnel doit être capable d'anticiper, sans dramatiser ni banaliser. L'implication des membres de la famille dans le soutien de l'annonce constitue des relais complémentaires très appréciés [183].

Chez le patient, l'annonce du diabète produit des effets contrastés. Pour certains c'est une relative indifférence, mais pour beaucoup d'autres, c'est la fatalité. Chez ces derniers, l'annonce fait naitre un sentiment d'angoisse et/ou de peur. Elle renvoie à l'image d'un proche invalidé par les complications de la maladie ou à la peur de la mise sous insuline [184].

La formation à l'annonce semble être amorcée depuis les années cinquante du XX^{ème} siècle. Mais il fallait attendre les années 90, pour voir se multiplier les formations à la conduite de ce type d'entretien. Dans certains pays tel que le Canada, ces formations sont rendues obligatoires et les universités en dispensent de plus en plus. Les formateurs expliquent les bases de la communication avec le malade et insistent sur la complexité de l'annonce (figure 12) sans toutefois donner des recettes prêtes en la matière [185,186].

Selon les résultats de l'enquête IntroDia, les médecins généralistes ne disposant pas d'un fort score d'empathie rapportent des difficultés significatives et un sentiment de frustration lors de l'annonce du diagnostic [188]. Il est par ailleurs souligné qu'une annonce correctement produite établie par une relation médecin-malade harmonieuse permet

d'appliquer une démarche diagnostique efficace et contribue positivement à l'engagement du patient dans une bonne observance thérapeutique lui permettant en conséquence l'amélioration de sa qualité de vie à long terme [185].

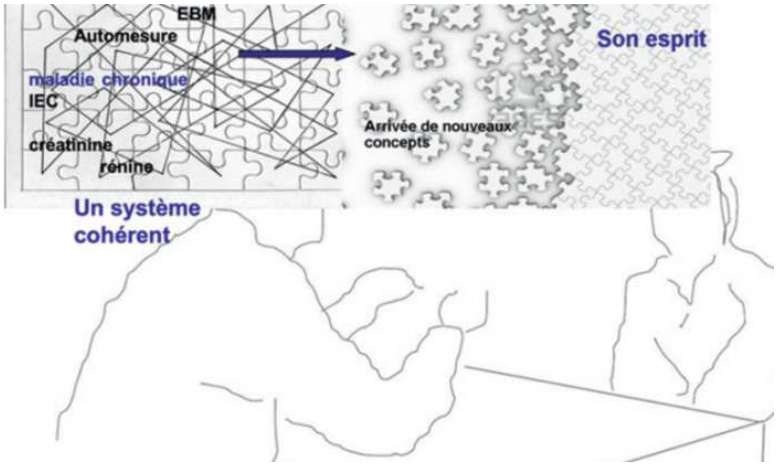


Figure 12 : complexité de l'entretient d'annonce « professionnel-patient » [187].

II.2.2. Education thérapeutique du patient diabétique

L'Organisation mondiale de la santé définie l'éducation thérapeutique du patient (ETP) comme étant un processus échelonné dans le temps, intégré aux soins et mis en œuvre par différents acteurs visant à apporter de l'aide aux patients et/ou à leur entourage pour comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins et prendre en charge leur état de santé, afin de conserver et/ou améliorer la qualité de vie. Elle fait intervenir d'une façon harmonieuse plusieurs champs focalisés sur la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le soutien psychosocial, le traitement prescrit, les soins, l'organisation des institutions de soins et les comportements liés à la santé et à la maladie [189,190]. L'éducation thérapeutique s'inscrit donc, dans le parcours de soins individuel permettant au diabétique d'être responsable et plus autonome dans la conduite de son traitement [102].

Récemment, à l'occasion de la dernière révision des normes nationales de l'éducation d'autogestion du diabète (DSME: *Diabetes Self-Management Education*) le groupe de travail ADA-AADE (*American Association of Diabetes Educators*), a encore souligné le rôle des personnes atteintes de diabète comme étant une ressource incontournable pour atteindre le

meilleur résultat possible, surtout que 95% des soins sont pris en charge par le patient et sa famille [91]. Un soutien pour l'autogestion du diabète (DSMS: *Diabetes Self-Management and Support*) s'impose fortement à tous les stades de la maladie [191].

Face à l'absence de consensus international, l'éducation thérapeutique se manifeste de manière autonome dans chaque pays. Dans les pays développés, notamment au canada, aux états unis ou en Europe, la discipline se trouve actuellement très encadrée et fait intervenir souvent des équipes multidisciplinaires. Les programmes mis en place sont agrées par les autorités compétentes et sont dispensés par des professionnels (médecins, infirmiers, diététistes, experts de l'éducation physiques, psychologues, éducateurs de santé communautaires, évaluateurs pédagogiques de sessions, …). Le cadre juridique tend à limiter la pratique informelle qui demeure dans beaucoup de régions du monde [192].

L'ETP devrait concerner aussi les personnes à risque. Celle-ci a été liée à la réduction de l'apparition du diabète dans les études DPP (*Diabetes Prevention Program*) [78], DPS (*Diabetes Prevention Study*) [193] et Da Qing IGT and Diabetes Study en chine [77] tous menées sur des pré-diabétiques ayant subi une intervention intensive sur la promotion de leur mode de vie [194].

Toutefois, il reste beaucoup à réaliser surtout pour faire maintenir l'adhésion des diabétiques à la thérapie et à la qualité de vie sur le long terme. D'ailleurs, L'OMS estime que dans les pays développés, moins de 50 % des malades continuent à observer les instructions et les prescriptions après les six premiers mois de traitement [195]. Dans les pays pauvres, c'est le niveau de vie qui détermine plus que l'ignorance la non observance des visites de suivi du diabète et de ses complications [196]. Les conséquences d'une mauvaise observance sont multiples, tant économiques que médicales [197,198)].

En conclusion, la pratique de l'éducation thérapeutique du patient s'appuie sur les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques; elle nécessite des formations spécifiques [199,200].

II.2.3. Activité physique

L'activité physique est une composante importante et variable de la dépense énergétique totale. Elle est définie comme étant l'énergie résultant des mouvements induits par les muscles squelettiques. Par opposé, la sédentarité désigne le manque de l'activité physique, et elle est considérée comme le 4ème facteur de risque de décès dans le monde (6%). Elle est par ailleurs la cause principale de 27% des cas de diabète [201].

L'hypothèse d'un lien étroit entre activité physique et la survenue du diabète repose sur des études épidémiologiques qui rapportent parmi plusieurs arguments, que les populations qui ont abandonné le mode de vie rural au profit de la vie citadine, ont vu l'incidence du diabète augmenter [169]. L'exercice physique régulier associé à une alimentation équilibrée est considéré depuis longtemps comme la pierre angulaire dans la prévention et le traitement du diabète de type 2 [202].

Conscient du rôle que pourrait jouer la promotion de l'activité physique dans la lutte contre le surpoids, l'obésité et le diabète, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté en mai 2004 la résolution A/RES/66/2 relative à la Stratégie mondiale OMS pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé [203]. En 2013, l'OMS adopte par la résolution WHA66.10, le Plan d'action mondial de lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020, qui comprend un ensemble de cibles à atteindre, notamment concernant la promotion de l'activité physique [201].

Chez les diabétiques de type 2, l'activité physique permet d'améliorer leur santé cardiorespiratoire, augmenter leur endurance physique, mieux maîtriser leur glycémie[204,205], réduire leur insulinorésistance, améliorer leur profil lipidique, abaisser leur tension artérielle et maintenir un meilleur contrôle du poids [37,78,206]. Elle peut aussi réduire le coût du traitement [207], améliorer la qualité de vie et le bien-être perçu [208,209] et diminuer le besoin en insuline chez les insulinotraités [102,210]. Pratiquée de manière régulière et adapté, de façon passive [211,212] ou par entraînement cardiorespiratoire modéré ou intense [213], elle est associée à une réduction très significative de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale, évaluée entre moins 39 % et moins 70 % durant

15 à 20 ans de suivi [214]. Dans les groupes à haut risque, l'activité physique semble atténuer de 47 à 58% le risque de développer DT2. Cette réduction de l'incidence semble persister durant 10 ans à compter de l'intervention initiale [215].

Les exercices aérobiques (marche, bicyclette, jogging,..) et les exercices contre résistance (utilisation de poids ou d'appareils à contrepoids) sont recommandés chez la plupart des personnes atteintes de diabète. La marche est le type d'exercice aérobique le plus populaire et le plus facile chez les personnes diabétiques d'âge moyen ayant un excès de poids ou les personnes âgées. L'exercice contre résistance renforce la masse musculaire maigre [208] et la densité minérale osseuse [209,216], ce qui joue en faveur de l'amélioration des capacités fonctionnelles et prévient la sarcopénie et l'ostéoporose [214]. Les autres types d'exercices d'assouplissement [217], utilisant un dispositif vibrant [217] ou le tai-chi [218, 219] ne démontrent jusqu'à présent pas les mêmes ajouts de bienfaits.

Les programmes d'exercices supervisés améliorent la maîtrise de la glycémie sans qu'un régime alimentaire fasse partie du programme. Ces résultats ne sont généralement obtenus qu'après intervention nutritionnelle si les exercices ne sont pas supervisés [220,214].

L'étude de suivi de la cohorte européenne EPIC prouve pour la première fois que promouvoir la lutte contre l'inactivité physique totale indépendamment de l'IMC et du tour de taille, permet d'agir sur la mortalité [221]. A retenir cependant que la lutte contre la sédentarité ne peut remplacer les exercices d'endurance d'intensité modérée [222, 223].

Un diabétique auparavant sédentaire ayant une tolérance limitée à l'exercice peut devoir augmenter graduellement son degré d'activité physique en optant pour plusieurs courtes séances d'exercices (environ 10 mn) au cours d'une journée [214,224]. Avant de passer à des programmes d'activité physique plus ambitieux, il est recommandé de s'assurer que la personne ne présente pas d'autres maladies (antécédents cardio-vasculaires et coronariens, hypertension artérielle non contrôlée, risque de lésions du pied, rétinopathie diabétique proliférative et instable, troubles de la régulation thermique, affection pulmonaire, traitement par de l'insuline ou par un sécrétagogue de l'insuline « sulfonylurée, méglitinide ») devant

exiger des restrictions ou des précautions [10,225,226]. D'ailleurs, les dysfonctions métaboliques cardiovasculaires et neurologiques associées au diabète, ajoutées aux problèmes de santé concomitants et à l'âge avancé, réduisent la capacité de l'organisme de percevoir la chaleur et de la dissiper [227, 228].

L'observance aux différents degrés d'activité physique est corrélée positivement à l'importance des facteurs sociaux et psychologiques. Les critères les plus déterminants sont le jeune âge, le niveau culturel, l'absence de barrières de motivation, la manière de perception de la performance de la santé [102,217], et la volonté de la lutte contre l'obésité médicamenteuse [229]

II.2.4. Prise en charge nutritionnelle

Depuis le Congrès de Cambridge tenu en 1955, l'alimentation recommandée aux diabétiques était basée sur la restriction des hydrates de Carbone. Ce régime pauvre en glucides devient hyper lipidique et constitue un facteur de risque athérogène. A partir de 1970, la limitation des apports lipidiques a été recommandée, mais le « régime » diabétique est resté toujours restrictif et contraignant. Aujourd'hui, il est présenté de manière plus positive, car il n'est plus, comme par le passé, constitué d'une succession d'interdits. Il est désormais davantage conçu comme une hygiène alimentaire globale, permettant de maintenir un métabolisme équilibré au moyen d'une éducation sanitaire et nutritionnelle reposant sur une collaboration étroite entre le clinicien et le diététicien. Une alimentation équilibrée est recommandée pour le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (glycémie, dyslipidémie, HTA, surpoids et obésité) et la prévention des complications du diabète [230, 231].

L'alimentation va donc devoir respecter l'équilibre alimentaire : énergie (glucides 55% à 60% ; lipides < 35% ; protides 12 à 15% soit environ 1g/kg de poids du patient), réduction de l'apport en sel < 8g/j, réhydratation et apport suffisant en fibres alimentaires (25 à 40g/j). L'index glycémique des repas et le degré de cuisson doivent être pris en considération. Le régime doit en outre prendre en compte la vie sociale et professionnelle normale du patient, l'objectif pondéral, son activité physique ainsi que les prescriptions médicales [181,199]. Les conseils en nutrition (suivi et soutien de suivi) visant les changements à long terme dans le mode de vie sont évalués périodiquement en fonction de l'état de santé du

malade [102,199] et rappelés de manière soutenue [232,233]. Cette démarche doit se réaliser dans le cadre de programmes éducatifs (figure13).

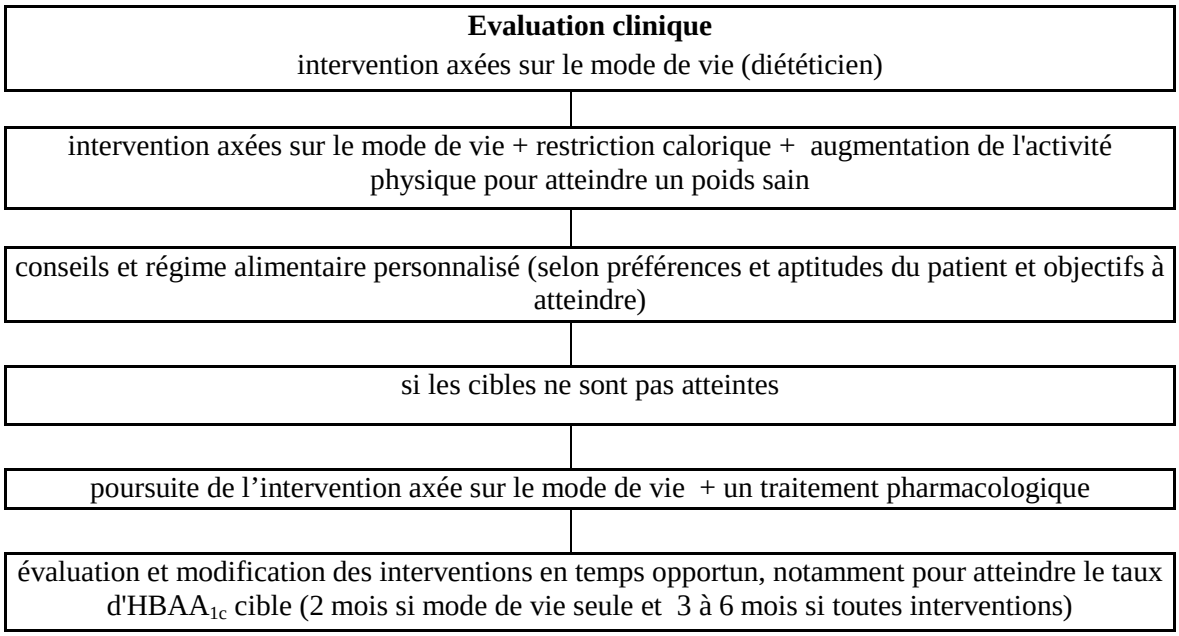


Figure 13 : prise en charge nutritionnelle de l'hyperglycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 [234].

Dans le premier document de consensus préparé par des chercheurs internationaux dans le domaine des hydrates de carbone, de l'index glycémique (IG), des fibres alimentaires et de la santé réunis en sommet le 7 Juin 2013 à Stresa (Italie), les experts ont déclaré que la quantité et la qualité des hydrates de carbone présents dans différents aliments affectent différemment la glycémie postprandiale, avec des implications pour la santé. La corrélation entre d'une part les régimes à faible rapport « indice glycémique / charge glycémique » et d'autre part la réduction du risque de diabète de type 2 ou des atteintes coronaires a été examinée et confirmée. Ces types de régimes agissent en faveur d'un meilleur contrôle de la glycémie (- 0,5 à - 2% d'HbA1c) chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et ont probablement un effet positif sur le contrôle du poids [37,235].

Des recommandations concernant les avantages et les inconvénients de l'utilisation des oligoéléments, édulcorants et produits lights devront eux aussi être formulées [181]. Dans sa nouvelle directive intitulée *Guideline : Sugar intake for and children*, datant 2015, l'OMS

recommande que l'apport de sucres libres devrait être réduit à moins 10 % de l'apport énergétique total. Le ramener à moins 5 % présenterait des avantages supplémentaires pour la santé [236].

Concernant les protéines, il n'existe pas encore d'arguments pour modifier les apports protéiques chez le diabétique de type 2 non compliqué [237]. Une analyse plus critique doit aussi porter sur l'incorporation des compléments alimentaires à visée amaigrissante [37,238] qui risquent d'entrainer chez les diabétiques des hypoglycémies et des interactions médicamenteuses.

L'approche DMSE basée sur un régime alimentaire personnalisé prescriptive est efficace à long terme, surtout en présence d'habitudes alimentaires très cohérentes. L'adhésion à un régime méditerranéen riche en acide gras mono-insaturés, en l'absence de perte de poids, réduit l'incidence du diabète à raison de 52% par rapport à un régime alimentaire faible en gras [102]. Ce style d'alimentation s'est avéré bénéfique pour le contrôle de la glycémie et les facteurs de risques cardiovasculaires et il est recommandé comme une alternative efficace aux modèles d'alimentation riches en glucides et pauvres en gras [37,239].

Chez les diabétiques de type 2 obèses, un régime équilibré mais hypocalorique semble être la clé pour améliorer l'action de l'insuline dans les phases actives de perte de poids, avec un potentiel d'amélioration de l'inflammation sub-clinique [240]. Un régime restrictif en glucides peut être une option pour les diabétiques qui cherchent à perdre du poids et réduire les facteurs de risque cardiovasculaires [241,235]. L'intervention multifactorielle intensive sur le mode de vie, y compris un régime alimentaire faible en calories ou en gras, conduit à une perte de poids de 7% en 6 mois et de 5% en 3 ans. Dans les populations à risque, elle est associée à une réduction de 58% de l'incidence des nouveaux cas de diabète [102].

II.2.5. Approche psychosociale

Lorsque le diabète de type 2 s'extériorise, la majorité des patients sont asymptomatiques. La personne touchée par le diabète et/ou sa famille ne sont pas toujours au courant du parcours sanitaire et des objectifs du traitement pharmacologique et nutritionnel à

long terme, tels qu'ils sont définis par les lignes directrices actuelles. Plus le temps passe, plus un éventail de consignes type « réduire le sel et le gras dans l'alimentation, minimiser l'abus d'alcool, arrêter de fumer, perdre du poids, faire régulièrement de l'exercice physique, prendre à vie les médicaments, supporter les effets secondaires indésirables » va conditionner la qualité de leur vie. Une telle charge de recommandations et d'instructions apparaîtra intolérable aux yeux de beaucoup de malades ou de proches qui luttent pour un bénéfice apparemment lointain, mais indiscutable sur le plan statistique [242]. En échec fréquent et souvent en cas de l'insuccès des mesures thérapeutiques initiales, la maladie évolue et aboutira à l'insulinothérapie, phase si redoutée qu'elle est mal vécue [243].

Le diabète impose alors une lourde charge qui, outre le fait qu'il inflige une pression financière, est également source de stress et d'anxiété pour toute la famille. Beaucoup de conflits familiaux se génèrent et contribuent à la dégradation des résultats du traitement [102]. Le caractère anxiogène des hypoglycémies et les répercussions sur la sexualité sont souvent évoqués.

Pour cela, l'approche psychosociale est souvent utile pour essayer d'une part de comprendre les raisons des échecs et d'autre part d'apporter les solutions adéquates [242]. La formation des compétences en la matière permet de mieux assurer l'accompagnement.

L'étude DAWN (*Diabetes, attitudes, wishes and needs*), menée en 2001, était la première étude prospective internationale s'intéressant aux aspects psychosociaux du diabète. L'étude avait mis en évidence des lacunes dans les pratiques de la gestion du diabète et avait montré une insuffisance de prise en charge des aspects psychosociaux, qu'il est important de prendre en considération pour mieux aider le patient diabétique dans la prise en charge de sa maladie [244].

Dix ans après, DAWN2 s'intéresse pour la première fois à l'entourage des patients. Cette étude a permis de mieux comprendre le ressenti, les préoccupations et les besoins des patients, de leur entourage et des professionnels de santé [245]. Selon cette étude qui a été effectuée dans 17 pays répartis sur 4 continents, près de la moitié des patients diabétiques ont

déclaré ressentir un impact négatif sur leur bien-être émotionnel. La maladie a également affecté de nombreux aspects de leur vie quotidienne tels que les loisirs, les relations avec leur famille, leurs amis et leurs pairs, le travail et les études [246]. Le sentiment de discrimination est présent chez le quart des participants à l'enquête [247,248]. Le sentiment de l'inutilité est déclaré par le tiers des proches [249,250].

En dépit des mises en garde ci-dessus, les résultats de l'étude DAWN2 soulignent à quel point les conséquences psychosociales négatives du diabète peuvent affecter les individus et leur famille. Ces conclusions devraient encourager les efforts novateurs pour l'amélioration de la prise en charge du diabète et la mise des patients et leur entourage au centre du parcours de soins [251,252].

II.2.6. Nouvelles technologie au service du diabétique

Dans les pays développés tels que les Etats Unis et l'Europe, le diabète sucré est l'une des maladies chroniques qui a été identifiée pour l'application de la télémédecine durant ces dernières années [253]. La digitalisation des stratégies nationales de santé constitue une option qui vise à diminuer les coûts tout en améliorant l'état clinique des patients, éventuellement dans les déserts médicaux. Le suivi des valeurs physiologiques à distance, comparé à la surveillance standard, a permis d'enregistrer une réduction significative de l'hémoglobine glyquée [254, 255].

Le principe est assez simple : les modalités de contact entre le patient et le soignant est réalisable à travers des SMS, des e-mails, des messages sur un forum, le téléphone et des vidéo-consultations. Ainsi, le patient transmet ses données (valeurs glycémiques ou lipidiques, pression artérielle, complications micro et macrovasculaires, nutrition, activité physique, etc…) soit directement aux soignants, soit sur un serveur que les soignants peuvent interroger. L'analyse des données peut être assistée par des algorithmes qui identifient les valeurs anormales et une fois évaluées par le soignant, le patient peut être contacté si nécessaire pour recevoir les recommandations thérapeutiques [254].

Actuellement, l'impact de la télémédecine sur les événements cliniques ou les coûts de la santé n'est encore pas clairement établi, suite au manque de critères de jugement harmonisés ainsi que l'hétérogénéité des différents systèmes de télémédecine. Car même si cette technologie présente le potentiel d'améliorer la vie des patients diabétiques, des effets adverses pourraient accompagner son implémentation. L'altération de la communication nouée dans le monde réel entre patient et soignant pourrait se répercuter d'une manière négative sur le lien thérapeutique qui constitue une des pierres angulaires de la prise en charge du patient diabétique [254, 256].

Du côté du diabétique, les résultats des enquêtes sont contradictoires [257], malgré que plusieurs d'études rapportent que les patients sont satisfaits de cette modalité de suivi [258]. Certains auteurs annoncent également une amélioration de la qualité de vie [259,260] et une diminution du sentiment de stress et/ou de dépression [261,262].

Outre la télémédecine, l'innovation technologique existe, évolue et concernent plusieurs aspects en liaison avec la diabétologie (lecteurs de glycémies, mesure continue du glucose, stylos à insuline, pompes à insulines, …). D'ailleurs, La FDA vient d'homologuer en Août dernier, le premier système entièrement mobile de monitoring du glucose en continu. Muni d'une aiguille mesurant la glycémie interstitielle, les résultats de lecture des glycémies émanant d'un capteur cutané sont directement envoyés sur un smartphone via la technologie sans fil Bluetooth [263].

Cependant, si les autorités de santé, comme la FDA, ont la responsabilité d'homologuer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux, il ne leur incombe pas, à l'exception des outils de diagnostic, de valider le « bénéfice-risque » des dispositifs de santé mobile. Dans une telle situation, le relais semble être investi par certaines sociétés savantes (*Americain Heart Association* par exemple) qui proposent aux internautes des sites crédibles respectant des cahiers de charges validés par les autorités compétentes [264].

Partie III :

PRISE EN CHARGE

PHARMACOLOGIQUE ET HIRURGICALE

III.1. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

III.2. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

III.1. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Les sociétés académiques de diabétologie américaines et européennes (ADA et EASD) ont conjointement élaboré en 2012 des recommandations pour le traitement pharmacologique de l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2. Entre Juin et Septembre 2014, le Groupe de travail des deux organismes s'est réuni à nouveau, pour discuter la mise à jour de la déclaration de position « *position statement* ». Le compte rendu a été publié début 2015. Ce document n'abrogeant pas celui de 2012, est présenté comme un addendum, tenant compte de multiples antidiabétiques oraux nouvellement mis sur le marché [167].

La production documentaire commune par ces deux leaders d'opinion médicaux est déjà, en soi, une étape importante pour une cohérence globale dans le traitement du diabète de type 2. Ainsi, et pour la première fois, l'approche centrée sur le patient et pas uniquement sur la maladie, les complications vasculaires et les contre-indications pour certaines thérapies en fonction des dysfonctions d'organes, a été mise en valeur. Il s'agit là, pour les experts internationaux, de reconnaître «scientifiquement» la place du patient et de son entourage dans la prise de décision et la gestion à long terme de sa maladie et de son traitement.

Dans ce chapitre, les facteurs de risque (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabac, sédentarité, …) ainsi que les complications du diabète ne sont pas abordés, quoique globalement leurs prises en charge soient tout aussi importantes que celle de l'hyperglycémie.

III.1.1. Anomalies physiopathologiques à corriger chez un diabétique type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 est caractérisée par trois anomalies métaboliques essentielles décrites dès 1988. Il s'agit des altérations fonctionnelles localisées au niveau des cellules ß et des cellules α du pancréas et de l'installation de l'insulinorésistance. Si ces dysfonctionnements sont encore plus spécifiées, ils sont alors répartis en huit anomalies [265] :

- une perturbation de la sécrétion de l'insuline par les cellules ß ;
- une production excessive du glucagon par les cellules α mal régulée en postprandial;

- une réduction de l'utilisation du glucose au niveau musculaire suite à un état d'une insulinorésistance ;
- une hyperproduction hépatique de glucose à jeun comme en postprandial à cause de l'état d'insulinorésistance ;
- une lipotoxicité accentuant la résistance à l'insuline au niveau des muscles et du foie;
- une diminution de l'effet « incrétine » ;
- des troubles centraux ; et
- une baisse de l'élimination rénale du glucose.

III.1.2. Variabilité glycémique et prise du médicament

La posologie du traitement antidiabétique, particulièrement sous insuline doit être optimisée. Celle-ci ne doit pas être excessive, si non elle risquerait de conduire à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies (taux de glucose inférieur à 0,56 g/L) [266]. Les hypoglycémies sont la jonction des critères de surveillance biologique (mesure de la glycémie) et clinique (manifestations symptomatiques) [17].

Les fluctuations glycémiques (figure 14) entre pics et nadirs sur la même journée sont à considérer lors de la définition des objectifs à atteindre [267]. En effet, chez les patients diabétiques de type 2, la fréquence des hypoglycémies augmente quand la moyenne glycémique diminue, quand la variabilité glycémique autour de la moyenne augmente [268] ou lors du passage d'un traitement antidiabétique oral à une insulinothérapie [269].

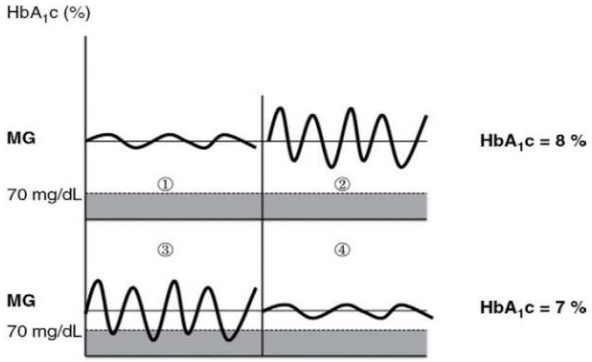


Figure 14 : variantes schématiques des fluctuations de l'hyperglycémie ambiante [17].
MG : moyenne glycémique. NB : Intuitivement, la meilleure situation est a priori celle du patient n° 4 (HbA1c = 7 % + variabilité est faible).

Dès lors que le sujet est insuliné, l'évaluation la plus objective de la variabilité glycémique est réalisée au moyen d'une auto-surveillance glycémique, conçue de manière « intelligente ». L'objectif principal est d'ajuster et de réajuster les doses d'insuline. Ces doses sont généralement stables en insulinothérapie basale avec une seule injection par jour. Elles deviennent beaucoup moins lors du recours à des schémas d'insulinothérapie plus complexes de type basal-plus ou basal-bolus [17].

En vue de mieux apprécier la variabilité sur le nycthémère et vérifier si la moyenne glycémique sur 24 heures est en adéquation avec le dosage de l'HbA1c dans le diabète de type 2 traité par comprimés, un profil glycémique 7 points a été proposé par Polonsky. Il recommande de réaliser le profil tous les trois mois, pendant deux jours consécutifs, quelques jours avant le contrôle trimestriel de l'HbA1c et avant la consultation chez le médecin [270]. Cette stratégie, semble extrapolable au diabète de type 2 insuliné.

III.1.3. Stratégie médicamenteuse ADA-EASD

III.1.3.1. Evidences cliniques du traitement sur le long terme

Les grandes études cliniques récentes telles que l' UKPDS *« United Kingdom Prospective Diabetes Study »*, l'ACCORD *« Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group »*, l'ADVANCE *« Action in Diabetes and Vascular Disease, perindopril And indapamide Controlled Évaluation »*, et la VADT *« Veterans Affairs Diabetes Trial »*, ont rapporté des enseignements très utiles en diabétologie, et dont certains ont créé une certaine polémique. Le document élaboré par les experts ADA-EASD s'est basé sur beaucoup de résultats publiés dans ces travaux. Parmi les évidences cliniques les plus pertinentes figurent les enseignements suivants [271, 272]:

- le dépistage du diabète est possible et le traitement multifactoriel précoce est utile ;
- l'objectif d'HbA1c doit être raisonnable, individualisé et discuté en fonction de l'histoire du diabète, des complications et des facteurs de risques cardiovasculaires ;
- le nombre et la sévérité des hypoglycémies étaient plus importants dans les groupes traités intensivement que dans les groupes contrôles ;

- le traitement doit être intensif, mais pas trop rapidement brutale. La prudence impose donc de parvenir progressivement à la normalisation du niveau glycémique ;
- dans l'étude ACCORD, la mortalité globale a été plus élevée dans le groupe traité intensivement ce qui a amené à l'arrêt précoce de l'étude après trois ans ;
- seules les complications liées à la micro-angiopathie (néphropathie, rétinopathie) semblent avoir été prévenues par le traitement intensif dans la majorité des études ;
- en terme de prévention, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension et hypercholestérolémie) est essentiel et permet d'intervenir favorablement sur les complications micro- et macrovasculaires ;
- un traitement intensif ne ralentissait pas la progression de l'insuffisance rénale ni la progression des maladies coronariennes ou des AVC une fois ces complications établies ;
- un effet de mémoire glycémique signifiant que les complications liées au diabète sont la conséquence de l'équilibre glycémique actuel et celui du passé. Cependant la majorité des lésions sont irréversibles.

En définitive, les objectifs thérapeutiques ne devraient pas viser les normes physiologiques mais devront être adaptés à un nouvel état d'équilibre en raison de la perte de l'autorégulation [273]. Le traitement intensif du diabète de type 2 nécessite d'être précoce, pas trop rapide, doit éviter les hypoglycémies et s'associer à un contrôle rigoureux des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

III.1.3.2. Objectifs glycémiques

La stratégie thérapeutique proposée par les experts internationaux intègre au mois 8 facteurs dans la définition des objectifs glycémiques. Ainsi, pour fixer la cible d'hémoglobine glyquée (HbA1c), il devient impératif que celle-ci soit optimisée et adaptée en fonction des comorbidités, de l'espérance de vie, des complications vasculaires, de la durée du diabète, des attentes et de l'adhérence du patient, des risques potentiels d'hypoglycémie et effets indésirables des médicaments, des ressources financières du patient et du soutien du système de soins [274].

Un objectif thérapeutique exigeant et maintenu aussi longtemps que possible est recommandé dès que le diagnostic du diabète de type 2 est posé [271]. Si pour la plupart des malades l'objectif d'HbA1c est fixé à 7 %, il doit être plus ambitieux (HbA1c: 6 à 6,5%) pour les sujets jeunes sans complication, dont le diabète est récent, sous réserve que le traitement n'entraîne ni effet secondaire ni hypoglycémie. En revanche, Chez des diabétiques compliqués, à fort risque hypoglycémique, dont l'espérance de vie est faible ou si les objectifs sont difficiles à atteindre, une HbA1c de 7,5 à 8 % et même un peu plus, paraît raisonnable. La réduction du risque cardiovasculaire doit être l'objectif principal du traitement ; l'adaptation du style de vie et la mise en place des mesures hygiéno-diététiques restent primordial [275]. Le tableau IV récapitule à titre indicatif les objectifs thérapeutiques recherchés dans le cas du diabète de type 2.

Tableau IV : objectifs glycémiques retenus dans le cas du diabète de type 2 (hors grossesse)[36].

Situation du patient	**HbA1c cible**
La plupart des patients (y compris les sujets âgés en bonne santé)	≤ 7 %
Patient récemment diagnostiqué, à longue espérance de vie (> 15 ans), sans complications cardiovasculaires	≤ 6,5 %
Patient de longue durée d'évolution (> 10 ans) ou avec comorbidité grave et espérance de vie réduite (< 5 ans) ou avec complications cardiovasculaires évoluées ou avec des difficultés d'atteindre la cible de 7 % du fait d'hypoglycémies itératives	≤ 8 %
Sujet âgé « fragile »	≤ 8 %
Sujet âgé « malade » avec polypathologies, altération de l'état général et/ou espérance de vie réduite	≤ 9 %

III.1.3.3. Pharmacothérapie du diabète de type 2

La conception des recommandations pour la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 est particulièrement difficile pour des raisons qui tiennent au caractère hétérogène et évolutif de la maladie, aux exigences des patients qui s'inscrivent dans des contextes variables et à la diversité des antihyperglycémiants associés à différents effets

indésirables. Si les recommandations de l'ADA-EASD jouent pleinement le jeu des nouvelles molécules dont elles font ressortir les avantages, d'autres, notamment ceux de la HAS 2013, marquent une certaine réserve vis-à-vis des nouvelles molécules (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4) sur des arguments de coût et du manque d'un recul suffisant pour être assuré de l'absence d'effets indésirables au long court [36].

Faut-il le rappeler, la première étape de la prise en charge reste l'activité physique, l'alimentation et l'éducation. Si au bout de 3 à 6 mois, cela s'avère insuffisant, une pharmacothérapie antihyperglycémiante est amorcée. Selon le médicament utilisé et le taux d'HbA1c initial, la monothérapie réduit en général de 0,5 % à 1,5 % le taux d'HbA1c avec un effet maximal observé après trois à six mois [276]. Plus le taux d'HbA1c initial est élevé, plus la réponse au médicament est grande. Et plus le taux d'HbA1c est près des valeurs cibles normales (< 7,3 %), plus la glycémie post-prandiale s'impose [277].

Une association à faibles doses d'antihyperglycémiants dont les mécanismes d'action sont différents, optimise mieux et plus rapidement la glycémie et produit moins d'effets indésirables qu'une dose maximale d'un seul médicament [277].

En présence d'hyperglycémie marquée (HbA1c ≥ 8,5 %), il est demandé d'instaurer la pharmacothérapie antihyperglycémiante en même temps que les modifications du mode de vie et envisager l'association de deux médicaments dont l'un pourrait être de l'insuline.

À moins de contre-indication, la metformine constitue le traitement initial de choix; d'autres antihyperglycémiants pouvant toutefois être choisis en présence d'éléments cliniques pertinents, comme une contre-indication au médicament, la capacité de réduction de la glycémie, le risque d'hypoglycémie et l'effet sur le poids corporel. Dans la version actualisée 2015, les experts de l'ADA-EASD [167] placent les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) en second choix après la metformine, au même niveau que les cinq autres classes d'antidiabétiques retenus dans la version de 2012 [278]. Compte tenu de leur mécanisme d'action original, les gliflozines peuvent être utilisées à tous les stades du DT2 et en combinaison avec n'importe quel autre médicament hypoglycémiant, y compris

l'insuline[279,280]. Par contre, ces gliflozines perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (contre-indication si DFG < 45 ml/min/1,73 m²), et peuvent exposer à un risque d'infections génitales [281].

Pour plus d'informations, la figure 19 dresse le schéma des séquences possibles de la thérapeutique anti-hyperglycémiante proposés en 2015 par les experts de l'ADA-EASD. L'ordre dans le tableau est déterminé par l'ancienneté des médicaments et leur voie d'administration et n'a pas pour but de mettre en avant quelque préférence particulière. Cette figure présente les médicaments utilisés de façon habituelle aussi bien aux États-Unis qu'en Europe. Les médicaments non présentés (AGI, colesevelam, agonistes dopaminergiques, pramlintide) peuvent être prescris à des patients sélectionnés lorsqu'ils sont disponibles, mais ont une efficacité modeste et/ou des effets secondaires gênants [167].

Insulinothérapie :

En raison du déclin progressif de fonctionnement des cellules bêta qui caractérise le diabète de type 2, la thérapeutique de remplacement par l'insuline est fréquemment requise.

L'insuline est probablement plus efficace que la majorité des autres médicaments en troisième ligne de traitement, particulièrement quand l'HbA1c est très élevée ($\geq 9\%$). Les modalités thérapeutiques devraient inclure de l'insuline basale avant d'aller vers des stratégies de traitement par insuline complexes (figure 15 et 16) [167,282]. Toutefois, quand l'insuline basale est ajoutée à un antihyperglycémiant, le risque d'hypoglycémie nocturne et symptomatique peut être évité en administrant des analogues de l'insuline à action prolongée (détémir ou glargine), plutôt que l'insuline à action intermédiaire. Par contre, si l'insuline en bolus est additionnée à un antihyperglycémiant, ce sont les analogues de l'insuline à action rapide qui peuvent être utilisés, plutôt que l'insuline régulière « *consensus* » [277].

Quelques situations particulières :

Chez un patient diabétique et obèse, une attention particulière est portée à la perte pondérale. Des modifications hygiéno-diététiques et, en cas d'échec, l'introduction d'antidiabétiques permettant une réduction du poids sont préconisées. Les deux classes

thérapeutiques ayant cet effet sont les analogues du GLP-1, connus maintenant depuis plusieurs années, et les inhibiteurs du SGLT-2 qui font leur apparition depuis 2013[283].

Les sécrétagogues de courte durée d'action type méglitinides et qui ne figurent d'ailleurs pas dans la séquence thérapeutique, sont proposés chez les patients irréguliers dans leurs horaires de repas, ou chez ceux présentant des hypoglycémies post-prandiales tardives sous sulfamides hypoglycémiants [167].

En conclusion, si le consensus semble être fait pour la stratégie d'utilisation des anti-hypoglycémiants, il serait aussi souhaitable d'élaborer une thérapeutique globale dans la prévention des complications micro et macrovasculaires, en intégrant aussi les autres traitements ayant démontré des bénéfices dans la prévention des complications vasculaires tels les statines, les antihypertenseurs et éventuellement l'aspirine. Ces traitements ont aussi des effets significatifs au niveau des réductions de la morbimortalité chez les patients diabétiques de type 2 [274].

Alimentation saine, contrôle du poids, augmentation de l'activité physique et éducation thérapeutique

Monothérapie initiale

Metformine

Efficacité (↓HbA1c) …….……	Elevée	Effets Indésirables ……	Gl/ acidose lactique
Hypoglycémie ……..…	Faible risque	Coût ……..	Faible
Poids ……	neutre/perte de poids		

Si la cible d'HbA1C individualisée n'est pas atteinte après ≈ 3 mois, avancer à la bithérapie orale

Bithérapie

	Metformine +					
	Sulfamides (SU)	**Thazolidine-dione (TZD)**	**Inhibiteurs DPP-4**	**Inhibiteurs SGLT2**	**GLP-1 récept. (GLP-1.RA)**	**Insuline** (génér. basale)
Efficacité (↓HbA1c)	Elevée	Elevée……...	Intermédiaire	Intermédiaire	Elevée	La plus élevée .
Hypoglycémie…….	Risque modéré .	Faible risque ..	Faible risque	Faible risque	Faible risque ...	Risque fort ….....
Poids ……...…	Prise de poids...	Prise de poids....	Neutre …….....	perte …….....	Perte de poids .	Prise de poids …
Effets Indésirables...	Hypoglycémie	Oedème, IC, Fx	Rares.....	GI/déshydratation	Gl	Hypoglycémie
Coût ……	Faible …….....	Elevé ……..…	Elevé	Elevé …….....	Elevé ……	Variable ……..…

Si la cible d'HbA1C individualisée n'est pas atteinte après 3 mois, avancer à la trithérapie orale

Trithérapie

	Metformine +					
	Sulfamides	**TZD**	**Inhibi. DPP-4**	**Inhibi. SGLT2**	**GLP-1.RA**	**Insuline basale[d]**
ou	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
ou	Inhibi. DPP4	Inhibi. DPP4	TZD	TZD	TZD	Inhibi. DPP4
ou	Inhibi. SGLT2	Inhibi. SGLT2	Inhibi. SGLT2	Inhibi. DPP4	Insuline[d]	Inhibi. SGLT2
ou	GLP1-RA	GLP1-RA	Insuline[d]	Insuline[d]		GLP1-RA
	Insuline[d]	Insuline[d]				

Si la cible d'HbA1c n'est pas obtenue après ≈3 mois de trithérapie malgré (1) la combinaison orale, avancer aux injectables; (2) GLP-1, insuline basale, ou (3) insuline basale avec optimisation du titre, ajouter GLP-1-RA ou de l'insuline prandiale. Chez les patients réfractaires envisager d'ajouter TZD ou SGLT2

Thérapie combinée injectable

Metformine +
Insuline Basale + insuline prandiale ou GLP1-RA

Figure 15 : médicaments anti-hyperglycémiants du diabète de type 2 : recommandations générales [167,282].

Fx : fracture ; GI : gastro-intestinal; [d] : insuline généralement basale (NPH, glargine, detemir, degludec)

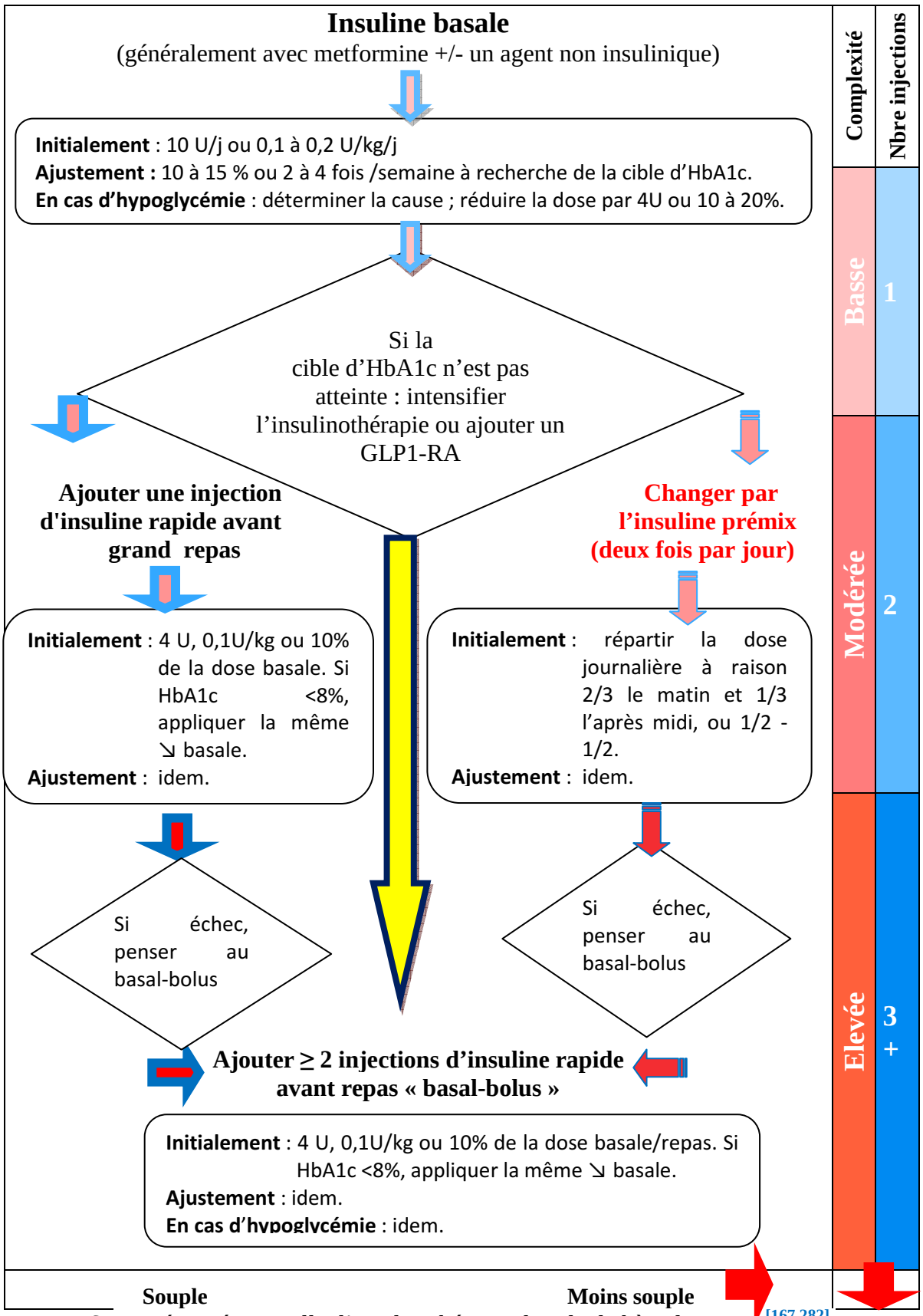


Figure 16 : stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2 [167,282].

III.1.4. Arsenal médicamenteux antidiabétique

III.1.4.1. Sites d'action des antidiabétiques oraux

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 se compose de plusieurs familles d'antiphyperglycémiants. Chaque famille a souvent une configuration moléculaire typique, un mécanisme d'action particulier et agis spécifiquement au niveau tissulaire (figure 17). Globalement, l'objectif thérapeutique consiste à : stimuler la sécrétion de l'insuline, favoriser l'utilisation périphérique du glucose et diminuer sa production hépatique, et/ou réduire la résorption intestinale des hydrates de carbones.

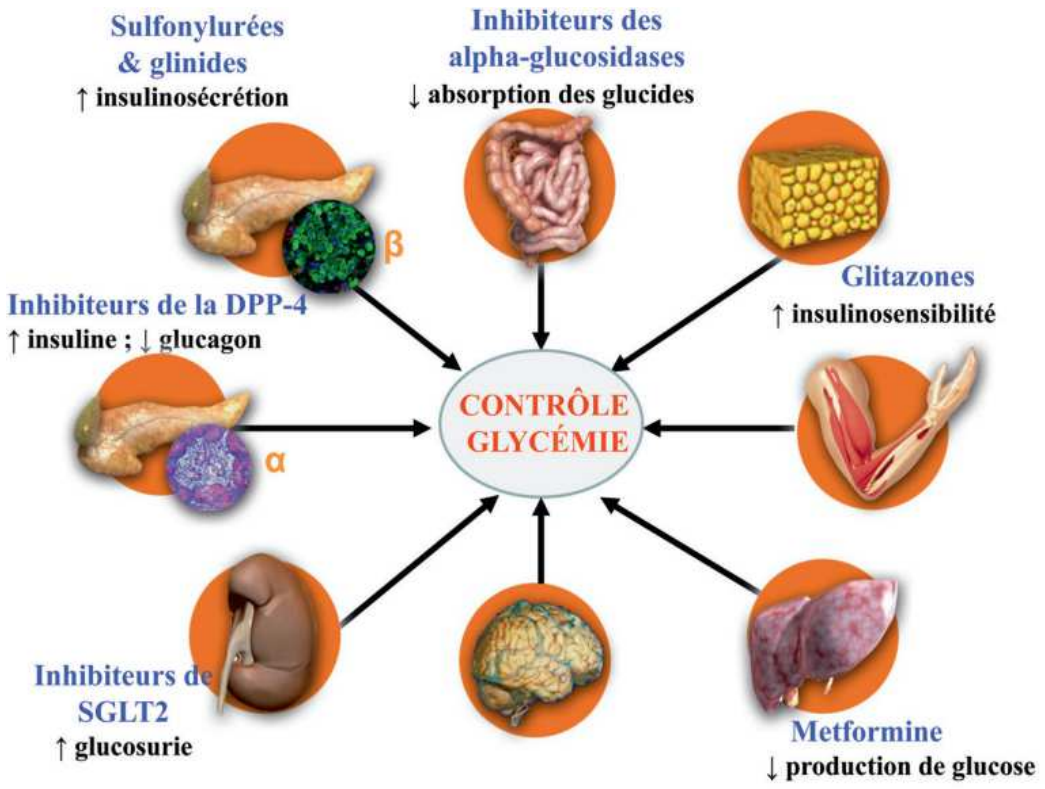


Figure 17 : illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux [281]. *α: cellules α-pancréatiques ; ß : cellules ß-pancréatiques ; DPP-4 : dipeptidylpeptidase IV ; SGLT2 : co-transporteur sodium-glucose de type 2.*

III.1.4.2. Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants

L'arsenal médicamenteux anti-hyperglycémiant est très riche (tableau V). La mise sur le marché de nouvelles molécules s'est fortement intensifiée durant cette décennie. La

disponibilité d'un médicament et/ou son remboursement sont régis par les mécanismes conditionnant les systèmes sanitaires nationaux. Alors que les pays en développement essayent de renforcer l'utilisation des génériques, les pays leadeurs dans la recherche médicale proposent les innovations comme nouvelles alternatives pour une meilleure prise en charge.

Sauf s'il existe une contre-indication ou si le biguanide ne peut être toléré sur le plan digestif, la metformine est considérée, en 2015 comme le premier choix le moins couteux. Les sulfamides hypoglycémiants restent une alternative moins coûteuse et efficace, en première intention, en cas de contre-indication à la metformine. La classe des glitazones (thiazolidinediones) a été impactée très négativement par le retrait de la rosiglitazone après la controverse concernant sa sécurité cardiovasculaire [284], ce qui a amené à son retrait du marché en Europe. Par ailleurs, la pioglitazone a également été retirée du marché en France et limitée en Allemagne en raison d'un risque présumé accru de cancers de la vessie. Selon les dernières données résumées dans les recommandations de 2015, il semble cependant que ce risque est loin d'être étayé [285]. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ne sont pas repris dans les prises de position successives de l'ADA et de l'EASD [167]. Cette classe de médicaments est relativement peu utilisée en Europe et aux Etats-Unis [285]. Depuis 2012, la classe des inhibiteurs de la DPP-4 s'est considérablement développée. Cinq gliptines sont, à présent, disponibles dans divers pays européens et d'autres sont commercialisées au Japon. En 2012, les inhibiteurs des SGLT2 n'étaient pas encore disponibles [286]. Depuis lors, trois médicaments de cette nouvelle classe ont été commercialisés aux Etats-Unis et en Europe : la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. D'autres sont également commercialisés au Japon et plusieurs sont en cours de développement [285]. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 occupent une place grandissante dans le traitement du DT2. Ils sont administrés en injection quotidienne ou en injection hebdomadaire. Dans la version actualisée des recommandations 2015, ces médicaments injectables sont placés après échec de la metformine (comme alternative aux autres antidiabétiques oraux) et en triple thérapie (le plus souvent en association avec la metformine et un sulfamide). Ils représentent, à ce titre, une alternative tout à fait envisageable par rapport à l'instauration d'une insulinothérapie [287].

Tableau V : propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2[167,282].

Classe médicamenteuse et DCI	Mécanisme cellulaire	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages	Coûts
Biguanides Metformine.	Active l'AMP-Kinase.	Diminue la production hépatique de glucose.	Expérience très complète, Pas de prise de poids, Pas d'hypoglycémie, réduction des événements cardio-vasculaires (UKPDS).	Effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales), Risque d'acidose lactique (rare), Déficit en vitamine B12, Nombreuses contre-indications : insuffisance rénale chronique, acidose, hypoxie, déshydratation.	Bas
Sulfamides hypoglycémiants 2ème génération : Glibenclamide ; Glipizide ; Gliclazide ; Glimépiride.	Ferme les canaux K-ATP de la membrane Plasmique des cellules bêta.	Augmente la sécrétion d'insuline.	Expérience complète, Diminue le risque micro-vasculaire (UKPDS).	Hypoglycémie, Prise de poids, Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique, Permanence d'effet faible.	Bas
Métiglinides (glinides) Répaglinide ; Natéglinidide .	Ferme les canaux K-ATP de la membrane plasmique des cellules bêta.	Augmente la sécrétion d'insuline.	Diminue la glycémie postprondial	Hypoglycémie, Prise de poids, Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique, Nécessité de prises multiples.	Modéré
Thiazolidinédiones Pioglitazone ; Rosiglitazone .	Active le facteur de transcription nucléaire PPAR gamma.	Augmente la sensibilité à l'insuline.	Pas d'hypoglycémie, Permanence d'effet, Augmente le cholestérol HDL, Diminue les triglycérides (pioglitazone), Diminue les événements cardio-vasculaires (Proactive, pioglitazone).	Prise de poids, Œdème/ insuffisance cardiaque, Fractures des os, Augmentation du LDL-cholestérol (rosiglitazone), Augmentation des infarctus du myocarde (méta-analyse, rosiglitazone),	Élevé

Tableau V : propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2[167,282]. *Suite 1*

Classe médicamenteuse et DCI	Mécanisme cellulaire	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages	Coûts
Inhibiteur de α-Glucosidase Acarbose ; Miglitol.	Inhibe l'alpha-glucosidase intestinale.	Ralenti la digestion/ absorption intestinale des hydrates de carbone.	Pas d'hypoglycémie, Diminue les excursions de la glycémie post prandiale, Diminue les événements cardiovasculaires (STOP NIDDM) Pas d'effet systémique.	Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c, Effets indésirables gastro-intestinaux, Nécessité de prises multiples.	Modéré
inhibiteurs de la DPP-4 Sitagliptine ; Vidagliptine+ ; Saxagliptine ; Linagliptine ; Alogliptine.	Inhibition de la DPP-4, augmentation des taux d'incrétines (GLP-1, GIP).	Augmentation la sécrétion d'insuline et diminution du glucagon (glucose dépendante),	Pas d'hypoglycémie, Bien toléré.	Œdème de Quincke / urticaire et d'autres, effets dermatologiques à médiation immunitaire, Pancréatite aiguë, Plusieurs cas d'hospitalisations à cause d'insuffisance cardiaque fréquente.	Élevé
Chélateur des sels Biliaires Colesevelam.	S'associe aux sels biliaires dans le tractus intestinal, augmente la production hépatique des sels biliaires.	Diminution de la production hépatique de glucose, Augmentation De la production des Incrétines.	Pas d'hypoglycémie, Diminution du LDL cholestérol.	Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c, Constipation, Augmentation des triglycérides , Pourrait diminuer l'absorption d'autres médicaments.	Élevé

Tableau V : propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2[167,282]. *Suite 2*

Classe médicamenteuse et DCI	Mécanisme cellulaire	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages	Coûts
Agoniste Dopaminergique Bromocriptine (libération Immédiate)	Active les récepteurs dopaminergiques	Module la régulation hypothalamique du métabolisme, Augmente la sensibilité à l'insuline.	Pas d'hypoglycémie, Diminution des événements cardiovasculaires (Cycloset Safety trial)	Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c, Vertiges, Syncopes, Nausées, Fatigue, Rhinite.	Élevé
Les inhibiteurs de la SGLT2 Canagliflozine ; Dapagliflozine ; Empagliflozine.	Inhibition des SGLT2 dans le tube contourné proximal, Augmentation de la glycosurie.	Blocs la réabsorption du glucose par le rein, augmentation de la glycosurie	Perte de poids, Pas d'hypoglycémie, Diminuent la pression artérielle, Efficace à tout stade.	Infections génitale et urinaire, Polyurie, Déplétion volumique, Hypotension, étourdissements, Augmentation du cholestérol LDL, Augmentation transitoire de la créatinine.	Élevé
Agoniste du récepteur GLP-1 Exénatide* ; Exénatide à libération Prolongée** ; Liraglutide* ; Albiglutide** ; Lixisenatide* ; Dulaglutide**. ** : injection quotidienne* *** : injection hebdomadaire*	Active les récepteurs GLP-1	Augmente la sécrétion d'insuline (glucose dépendante), Diminue la sécrétion du glucagon (glucose dépendante), Ralentit la vidange Gastrique, Augmente la satiété.	Pas d'hypoglycémie, Réduction du poids, Diminue la glycémie postprandiale, Action cardio-vasculaire protectrice.	Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées/vomissements), Pancréatite aiguë, Hyperplasie des cellules C, tumeur médullaire thyroïdienne chez l'animal, Injectable, Nécessite un apprentissage, Augmente la fréquence cardiaque.	Élevé

Tableau V : propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2[167,282]. *Suite 3*

Classe médicamenteuse et DCI	**Mécanisme cellulaire**	**Actions physiologiques principales**	**Avantages**	**Désavantages**	**Coûts**
Agoniste de l'amyline Pramlintide.	Active les récepteurs Amyline.	Diminue la sécrétion de glucagon, Ralentit la vidange gastrique, Augmente la satiété.	Diminution des excursions de la glycémie post prandiale, Réduction du poids.	Efficacité généralement modeste sur l'HbA1c, Effets indésirable gastro-intestinaux (nausées/ vomissements) Hypoglycémie sauf si la dose est réduite de façon concomitante, Injectable, Prise multiple, Exigence de formation.	Élevé
Insuline - Analogues à action rapide (Lispro, Aspart, Glulisine). - Courte durée d'action (Human Regular) - Action intermédiaire (NPH Humaine) - Analogue basale de l'insuline (Glargine, Detemir, Degludec)	Active sur les récepteurs de l'insuline	Augmente la captation de glucose Diminue la production hépatique de glucose	Efficace universelle En théorie efficacités illimitée Réduit les risques micro vasculaires (UKPDS)	Hypoglycémie, Prise de poids, Effets mitogéniques , Injectable Réticence des patients, Education nécessaire	Variable

III.1.5. Considérations de prises en charges spécifiques

Les situations et les conditions particulières dans les quelles peut se retrouver un diabétique sont multiples (hospitalisation, vieillesse, grossesse, jeûne, comorbidité, …). Le renforcement des dispositifs sanitaires et la performance des interventions permettraient une prise en charge médicale optimisée selon chaque situation.

III.1.5.1. Nutrition artificielle en hospitalisation

Beaucoup (5 à 20%) de patients hospitalisés ou hébergées en institution de personnes âgées ont besoin d'un soutien nutritionnel ou d'une nutrition artificielle. Celle-ci est souvent considérée comme responsable de déséquilibre glycémique. La crainte des hypoglycémies amène souvent à traiter insuffisamment le diabète de ces patients. Or, chez le patient présentant une hyperglycémie sous nutrition artificielle, l'objectif premier est de couvrir ses besoins énergico-protéiques et d'optimiser en conséquence son traitement antidiabétique. Le soignant est donc confronté à la difficulté de lutter à la fois contre la dénutrition et l'hyperglycémie [288].

L'insulinothérapie est le traitement de choix. L'utilisation de produits à faible index glycémique est sans doute préférable. Mais comme l'apport glucidique parentéral a un effet hyperglycémiant plus important que la voie orale ou entérale, la durée d'action de l'insuline injectée doit correspondre à la durée de passage de la nutrition artificielle [37,288]. Une fois la phase aiguë passée et la pathologie stabilisée, le retour au traitement conventionnel est à évaluer.

III.1.5.2. Situation de jeûn

Un diabétique de type 2 peut être amené à jeûner pour convenances personnelles (grasse matinée, repas sauté, jeûne rituel) ou par nécessité (abstinence alimentaire imposée par une anesthésie ou un examen gastro-entérologique). Mais le plus souvent c'est les consultations liées aux jeûnes rituels (Ramadan, Kippour ou Carême) qui prédominent. Dans ce cadre, l'ADA a publié des recommandations en 2010. Ces recommandations sont en

instances de révisions et les nouvelles propositions devaient être rendues publiques en 2015. Ce sujet est aussi au centre de la collaboration entreprise entre la FID et le DESG « *Diabetes Education Study Group* » sous la coordination de l'un des experts auprès de l'ADA [290].

Durant le mois de Ramadan, sinon avant, le médecin est confronté d'abord à mieux expliquer au patient les mesures de vigilances à observer et les types de contrôles à réaliser durant toute la période de jeûn. Selon les directives de l'ADA, le soignant doit prévoir de réévaluer la posologie des différents traitements avant, pendant et après la période du jeûn[291,292]. Les patients incapables d'assumer cette surveillance, en particulier ceux qui sont potentiellement à risque de conséquences sanitaires néfastes à cause du jeûne, sont exemptés selon le Coran [293].

Lorsque le diabète est traité par régime et/ou par mono- ou bithérapie metformine-gliptine, un jeûne court est parfaitement tolérable sans précaution particulière [265]. Mais, si la thérapie repose sur l'insuline, des sulfamides ou des glinides, le risque d'hypoglycémies est élevé. Ainsi, la prise de ces médicaments pourrait être interrompue et remplacée soit par des analogues du GLP-1 soit des inhibiteurs de DPP-4, qui sont censés ne pas provoquer d'hypoglycémies [36,294]. Concernant l'insuline à action rapide, répaglinide ou natéglinide, l'ADA préconise qu'ils peuvent être pris en demie doses avant chaque repas. L'insuline basale devrait être réduite de 30 à 40% et peut être proposée comme alternative aux insulines mélangées ou à action intermédiaire [291,292].

III.1.5.3. Situation de grossesse chez une femme diabétique

Toutes les femmes atteintes de diabète de type 2 doivent recevoir des soins préconceptionnels pour optimiser le contrôle de la glycémie, évaluer les complications, revoir le traitement médicamenteux et débuter la prise d'un supplément de folate [295]. Ainsi, le premier conseil à donner, est d'éviter la grossesse, si non il faut programmer celle-ci en concertation avec son diabétologue. Sur le plan médical, le contrôle glycémique doit être amélioré au maximum, en passant éventuellement à une insulinothérapie intensifiée si nécessaire [296]. Certaines complications doivent être traitées préalablement à la grossesse

(photocoagulations au laser pour une rétinopathie préproliférative ou proliférante, revascularisation d'une coronaropathie). L'arrêt des médicaments contre-indiqués par la grossesse comme les antidiabétiques oraux, les IEC, les sartans et les hypolipidémiants est institué [37]. Pour éviter les malformations, la prise de l'acide foliques est prescrite jusqu'à la fin du 1er trimestre de la grossesse. A cela, il y a lieu de luter contre le risque d'éclampsie (néphropathie, HTA, rétinopathie) par l'adoption d'un traitement anti-agrégant, eventuellement de l'aspirine [36].

III.2. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

La chirurgie est envisagée comme alternative après échec d'un traitement médical, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant une longue durée. Il s'agit de l'ensemble des techniques médicales consistant en une intervention physique sur les tissus, notamment par incision et suture. Concernant le diabète, deux types d'interventions chirurgicales sont souvent abordés.

III.2. 1. Chirurgie bariatrique

Le terme chirurgie bariatrique est utilisé pour décrire les interventions chirurgicales opérées pour traiter les maladies métaboliques. Cette chirurgie qui a été initialement conçue comme une simple modification anatomique modulant l'apport et/ou l'absorption des calories, entraîne aussi une amélioration de l'équilibre glycémique chez des patients diabétiques de type 2 [297,298]. Pratiquée depuis plus de 20 ans, la chirurgie métabolique la plus connue est la dérivation gastrique. D'autres procédures très répondues sont celles de l'anneau gastrique et de la dérivation bilio-pancréatique avec ou sans «switch» duodénal. Celles en cours de confirmation comprennent la gastrectomie verticale, l'interposition iléale et la dérivation duodéno-jéjunale [298, 299]. Selon la procédure adoptée, le "recul" du DT2 est obtenu dans 48 à 98% des cas. La meilleure balance risques-bénéfices étant représentée par le gastric bypass [99].

D'une chirurgie purement bariatrique utilisant, de plus en plus des techniques non invasives [300], la vision de l'acte s'est convertie en un contexte de chirurgie type métabolique dont l'objet est la rémission du diabète [301,302]. La normalisation glycémique obtenue souvent en quelques jours par la plupart des techniques chirurgicales, indépendamment de l'IMC initial et de la perte de poids, plaide pour la contribution de facteurs endocrino-métaboliques digestifs (incrétines GLP-1 et PYY) qui contribuent à améliorer l'insulinosécrétion [299,303]. A long terme, cette rémission s'explique aussi par l'amaigrissement suite à une restriction calorique et/ou diminution de l'assimilation, à l'origine d'une série de corrections touchant notamment la leptine, l'adiponectine et les facteurs inflammatoires (IL6, TNF Alpha et la

CRP). Ces réversibilités du métabolisme physiopathologique suggèrent la levée du défaut de l'insulinorésistance [299].

Actuellement, la chirurgie bariatrique occupe une place croissante dans le traitement du patient obèse diabétique de type 2, en échec des approches médicales et en présence d'un IMC > 40 voir > 35 kg/m^2 [301]. Ces résultats favorables inspirent revoir à la baisse le seuil pondérale proposé pour opérer des diabétiques chez qui le diabète reste mal équilibré sous une observance diététique et thérapeutique satisfaisante [285, 304].

Dans ce cadre, la FID a reconnu depuis 2011, malgré la prudence émise par d'autres sociétés savantes et des autorités de santé, que la chirurgie métabolique est une option thérapeutique chez les patients DT2 ne souffrant pas d'obésité sévère (IMC compris entre 30 et 35 kg/m2) mais sont d'une part en échec d'équilibre glycémique (HbA1c > 7,5 %) malgré un traitement médical optimisé et d'autre part en présence de comorbidités liées à l'obésité [203,307]. Toutefois, en l'absence qualitative et quantitative d'essais de méta-analyses randomisées fortes menées spécifiquement dans cette population, le rapport bénéfice/risque de cette chirurgie reste à déterminer [305,306]. Ces divergences dans les positions, prouve que la chirurgie métabolique du DT2 demeure encore dans le domaine de la recherche clinique [302].

III.2. 2. Limites de la chirurgie métabolique

Les résultats largement favorables de la chirurgie semblent actuellement plaider en faveur de l'extension de ses indications. Pourtant, une série d'incertitudes et de difficultés tempèrent cet enthousiasme. En effet, ce type d'intervention ne semble pas garantir la rémission des DT2 anciens et des diabètes des insulino-requérants [308,309]. Des articles récents soulignent aussi la possible récidive du DT2 après un gastric bypass, malgré sa rémission initiale [310, 311].

Encore, même laparoscopique, toute chirurgie abdominale reste une intervention majeure chez un patient atteint de DT2. La mortalité post-opératoire dans les centres expérimentés est de l'ordre de 0,5 pour cent, exception faite pour l'anneau gastrique qui est aujourd'hui inférieure à un pour mille [312]. Le risque accru de décès accidentels n'est pas à

écarter [313] et le risque global de complications post-opératoires sévères affleure les 5%[312]. A Rappeler aussi que rémission n'est pas synonyme de guérison puisque l'étude suédoise SOS rapporte que 72% des patients DT2 opérés étaient en rémission à 2 ans mais seulement 36% à 10 ans et 30% à 15 ans [314].

A long terme, les complications postopératoires de ce type de chirurgie comprennent le déficit de vitamines et de minéraux, l'ostéoporose [102] et une éventuelle progression de la rétinopathie diabétique [315].

Partie IV :

LE DIABETE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

IV.1. DEVELOPPEMENT DE LA PHARMACOTHERAPIE

IV.2. DEVELOPPEMENTS ASSOCIES AU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

IV.1. DEVELOPPEMENT DE LA PHARMACOTHERAPIE

Le développement de nouveaux anti-hyperglycémiants, parfois plus onéreux, ne peut qu'élargir l'éventail des possibilités thérapeutiques du diabète de type 2. Cependant, avant de n'autoriser n'importe quel médicament, il est question de garantir son innocuité en valorisant son efficacité en termes de critères forts, mais en considérant aussi ses effets indésirables potentiels. La pertinence des résultats de recherche ne sera confirmée qu'en fonction des avancées qui seront réalisées dans la maitrise de la prise en charge de la maladie. Certaines de ces innovations pourront par contre être abandonnées si des atteintes néfastes à la santé sont enregistrées, ou tout simplement, si leur pertinence est mise en cause.

Le cas du Rimonabant (Acomplia®), un antagoniste sélectif du récepteur de type 1 aux endo-cannabinoides est un bon exemple de l'abandon à l'unanimité suite aux effets toxiques sur le système nerveux (troubles dépressifs et d'idées suicidaires). Ce médicament était prescrit aux patients diabétiques de type 2 en surpoids, en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants. Commercialisé dans 18 pays d'Europe depuis 2006, l'Acomplia® fut retiré du marché par les autorités sanitaires européennes en 2008. De son côté, la FDA a toujours refusé sa commercialisation aux États-Unis [316,317].

C'est ainsi que beaucoup de médicaments actuellement commercialisés font encore l'objet d'investigations, notamment en ce qui concerne leurs effets cardiovasculaires (tableaux VI). Ceci n'empêche pas évidement de continuer l'innovation et développer d'autres médicaments pouvant vaincre la maladie.

Tableau VI : quelques études engagées pour les antidiabétiques oraux (ADOs) [281].

Études	**Groupes de comparaison**	**Echéance estimée**
CANVAS + CANVAS-R	Traitement par canagliflozine versus placebo	2017
CARMELINA	Traitement par linagliptine versus placebo	2018
CAROLINA	Traitement par linagliptine versus glimepiride	2018
DECLARE-TIMI 58	Traitement par dapagliflozine versus placebo	2019
EMPA-REG OUTCOME	Traitement par empagliflozine versus placeb	2019
GRADE	Comparaison de 4 classes en add-on à metformine	en attente

IV.1. 1. Inhibiteurs des cotransporteurs sodium du glucose

A l'heure actuelle, les produits les plus avancés en recherche clinique sont les inhibiteurs des cotransporteurs sodium du glucose de type 2 (SGLT2) encore appelés gliflozines impliqué dans la régulation de la réabsorption rénale du glucose. L'inhibition des SGLT2 (responsable de 90% de l'absorption du glucose filtré, soit environ 180 g quotidiennement) réduit la glycémie en majorant la glycosurie [283]. Toutefois, il est important de développer des inhibiteurs spécifiques des SGLT2, sans inhiber les SGLT1, également présents dans le tractus intestinal. Le blocage de ces derniers entraînerait une diminution de l'absorption digestive du glucose qui se traduit par la diarrhée osmotique[286].

La phlorizine, est le premier médicament développé dans cette classe. Cette molécule a démontré une efficacité antihyperglycémiante remarquable dans des modèles animaux, mais étant non sélective et accompagnée de manifestations indésirables, son développement clinique s'est arrêté [318]. D'autres molécules dérivées de la phlorizine ont été également abandonnés suite à leurs mauvais profils de tolérance [319,320]. Le premier inhibiteur spécifique pour les SGLT2; la sergliflozine a été découverte au Japon, mais son développement a été aussi abandonné après les études de phases II [286].

Actuellement, plusieurs inhibiteurs des SGLT2 sont commercialisés aux États-Unis et dans plusieurs pays d'Europe : la canagliflozine (Invokana®), la dapagliflozine (Forxiga®) et l'empagliflozine (Jardiance®) [281]. D'autres sont commercialisés ou approuvés au Japon (ipragliflozine, tofogliflozine et luseogliflozin) [179]. Et d'autres encore sont en phases de développement telles que la sotagliflozine [321] et la luséogliflozine [283].

Les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME publiés dans le NEJM et également présentés à la 51ème réunion annuelle de l'EASD qui s'est tenue en septembre 2015 à Stockholm, confirment que le traitement par Jardiance® a été associé à un risque réduit de mortalité toutes causes confondues (32%) et d'hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (38%) [24]. Ces conclusions en faveurs de l'utilisation de l'une des princeps des SGLT2 renforcent la place thérapeutique de cette classe et encouragent les chercheurs à s'investir pour diversifier la gamme.

Le défi reste, toutefois, lié au contournement du risque de d'acidocétose déclaré par l'ADA fin 2015 et par l'EMA début 2016. Tous les SGLT2 sont concernés : la canagliflozine (Invokana®, Johnson & Johnson), la dapagliflozine (Farxiga®, AstraZeneca), et l'empagliflozine (Jardiance®, Lilly/Boehringer), ainsi que les associations de canagliflozine et de metformine (Invokamet®, Johnson & Johnson), de dapagliflozine et de metformine (Xigduo® XR, AstraZeneca), et d'empagliflozine et de linagliptine (Glyxambi®, Lilly/Boehringer). Les deux organismes recommandent l'arrêt immédiat de ce type de traitement en l'absence d'autres facteurs avérés d'acidocétose et ne le réinstaurer qu'après résolution du problème [Med-154, Med-156].

IV.1. 2. Incrétinomimétiques ou analogues du GLP-1

Chez le diabétique de type 2, la réponse insulinique post prandiale est réduite suite à la diminution de l'effet incrétine. La réduction des taux postprandiaux de GLP-1 (Glucagon-Like-Peptide/peptide analogue au glucagon) et qui est en partie responsable de l'hyperglycémie postprandiale, a été démontrée chez ces malades. Des travaux effectués dans les années 80 ont montré que l'administration à dose pharmacologique de cette hormone, permettait de restaurer en partie l'effet incrétine. C'est ainsi que la voie à cette nouvelle approche thérapeutique a été proposée [322].

En effet, en réponse à une prise alimentaire, les GPL-1 induisent la sécrétion d'insuline par les cellules ß et réduisent la sécrétion de glucagon par les cellules α. Cette activité du GLP-1 est glucose-dépendante et est responsable de 70% de la sécrétion d'insuline chez le sujet sain. L'effet est pléiotrope avec également un ralentissement de la vidange gastrique et une augmentation de la sensation de satiété [323].

Dans la classe thérapeutique des médicaments agissant sur le système incrétine, se distinguent deux yupes de médicaments : les antagonistes du GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) doués de pouvoir incrétinomimétique et injectés en sous-cutané et les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) ou gliptines exerçant un effet incrétinopotentiateur et qui sont administrés oralement. Pour contourner l'inactivation endogène des GLP-1 par les DPP-4, l'industrie pharmaceutique a ingénieusement résolue cette difficulté de deux manières. La

première a été la synthèse de peptides analogues du GLP-1 issus d'une manipulation génétique (agonistes du récepteur du GLP-1), résistants à l'action de la DPP-4. La seconde consiste en la mise au point de molécules inhibitrices de la DPP-4 permettant de ralentir la dégradation du GLP-1 endogène [322,324].

Actuellement, Les agonistes des récepteurs du GLP-1 occupent une place grandissante dans le traitement du DT2 et sont souvent considérés plus efficaces que les DPP-4, en présentant un effet favorable sur le poids et sur la pression artérielle systolique [324, 325]. Le risque de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas, suspecté comme d'ailleurs pour les inhibiteurs de la DPP-4, semble avoir été largement surestimé puisque les dernières données disponibles avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont rassurantes à cet égard [178]. La sécurité cardiovasculaire apparaît a priori bonne et est en train d'être vérifiée dans plusieurs grands essais de prévention cardiovasculaire actuellement en cours[326].

Les GLP-1 sont administrés en injection quotidienne (exénatide, liraglutide, lixisénatide) ou en injection hebdomadaire (exénatide à longue durée d'action, dulaglutide, albiglutide) [285]. Certains sont en phase avancées d'investigation clinique. Il s'agit à titre d'exemple de l'efpéglénatide [327] et du taspoglutide [328]. Le traitement par implant sous-cutané d'un antagoniste GLP-1 (l'exénatide) en une ou deux administrations par an est aussi envisagé. Le projet ITCA 650 en phase III d'essai clinique serait commercialisé en dehors des Etats-Unis et du Japon [329].

Des combinaisons fixes liraglutide-insuline dégludec, lixisénatide-insuline glargine[325] et efpéglénatide-insuline » [327] sont actuellement en cours de développement et devraient être commercialisées dans un avenir relativement proche. Le rationnel d'une combinaison insuline basale-médicament incrétine apparaît assez évident d'un point de vue physiopathologique et clinique [330]. L'association vise à réduire essentiellement les effets indésirables de l'insulinothérapie (gain de poids), et les hypoglycémies engendrées par les fortes doses graduellement croissantes pour lutter contre l'insulinorésistance [325].

Récemment des chercheurs canadiens ont présumé que le pouvoir sécrétagogue du GLP-1 pourrait être potentialisé à l'aide d'une hormone nommée Ghreline. Celle-ci est sécrétée par l'estomac avant chaque prise alimentaire. Son taux circulant diminue après les repas. La ghréline est ainsi un nouveau régulateur de la sécrétion de GLP-1, témoignant de la coordination de la sécrétion des hormones intestinales [331, 332].

IV.1. 3. Glimines

Les glimines constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Premier de sa classe, l'Imeglimine semble agir simultanément sur les trois principaux organes impliqués dans la physiopathologie du diabète : le pancréas, le foie et le muscle, ce qui lui confère probablement un mode d'action distinct des traitements existants pour le diabète de type 2[333, 334]. Grasse à son mécanisme d'action ciblant la bioénergétique mitochondriale, ce chef de file, accroît la sécrétion d'insuline glucodépendante et améliore la fonction beta-cellulaire [335, 336], ce qui se traduit par la diminution de la surproduction de glucose hépatique, l'augmentation de l'utilisation du glucose et l'optimisation de la sécrétion insulinique [337]. En outre, l'Imeglimine serait en mesure de protéger les cellules bêta ou les cellules endothéliales de la mort induite par le stress oxydant [333].

Les résultats des essais cliniques de la phase 2b ont été présentés aux 75èmes sessions scientifiques de l'American Diabetes Association tenue le 5-9 juin 2015 à Boston [333], puis lors du congrès mondial sur l'insulinorésistance, le diabète et les maladies cardiovasculaires (WCIRDC), qui s'est tenu la semaine du 19 novembre 2015 à Los Angeles [336]. Les résultats de l'essai de phase 2a en monothérapie de l'Iméglimine ont été publiés dans Diabetes, Obesity and Metabolism en avril 2012, alors que les résultats de phase 2 de l'Iméglimine en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie ont été publiés en octobre 2011 dans la revue Diabetes Care. Les résultats de l'association avec la sitagliptine chez des patients insuffisamment contrôlés par la sitagliptine en monothérapie ont été publiés en novembre 2012 dans la revue Diabetes Care [334].

L'analyse complète des données promet un profil avantageux dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en association avec la metformine ou la

sitagliptine[333,334]. Les essais démontrent que l'Imeglimine a atteint les objectifs glycémiques dans une étude en doses croissantes menée chez 382 sujets aux États-Unis et en Europe. La réduction de l'HbA1c (-0.63%, P < 0,001), jugée statistiquement significative, est obtenue à la dose de 1500 mg deux fois par jour après 18 semaines de traitement, ce qui en fait la dose optimale pour le développement en phase 3. Ce médicament serait capable de réduire à la fois la glycémie à jeûn et de la glycémie post-prandiale et en conséquence le taux de l'hémoglobine glyquée. Les données reflètent aussi l'excellence dans sa tolérance et sa sécurité d'emploi dans 14 études cliniques menées dans huit pays, en Europe, aux États-Unis et en Asie (Japon) [333]. La phase 3 sera entamée au Japon, où le cycle d'études cliniques est moins lourd et plus court. La commercialisation de l'Iméglimine est envisagée à l'horizon 2018 [337].

IV.1. 4. Activateurs de l'adénosine monophosphate kinase

Plusieurs sont les activateurs direct ou indirect de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK). Les activateurs indirects peuvent agir par la réduction de la production de l'ATP contre une augmentation du rapport AMP/ATP. Dans ce groupe les composés les plus communs sont le resvératrol, la Berbérine, les glitazones et la metformine, ou la classe des biguanides en générale. Parmi les hormones douées de ce pouvoir, il y a les adipokines, la leptine et l'adiponectine en impliquant indirectement la sous-unité α. D'autres molécules (5 aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside (analogue AMP), PT1, A-769662, Debio 930/MT63-78, ampakine) peuvent activer également l'AMPK.

Les activateurs directs, toujours dans le cadre de la recherche fondamentale, semblent montrer un profil pharmacologique plus intéressant avec un effet nettement plus marquée que activateurs indirects sur le contrôle du métabolisme des lipides, l'amélioration de la stéatose hépatique et musculaire, et donc sur la résistance à l'insuline et le contrôle glycémique. Dans ce cadre plusieurs molécules sont souvent proposées pour investigations.

Un projet de médicament, le PXL770 est présenté pour la première fois, publiquement, le 20 Novembre 2015 lors du congrès mondial sur l'insulinorésistance, le diabète et les maladies cardiovasculaires (WCIRDC), qui s'est tenu à Los Angeles [336]. Le PXL770 est en

fin de développement préclinique et s'apprête à entrer en étude de phase 1 pour tester sa tolérance et sa sécurité d'emploi, qui devait commencer fin 2015 [338].

Le PXL770 a amélioré significativement la tolérance au glucose et a normalisé l'hémoglobine glyquée, sans augmenter les concentrations d'insuline après 6 semaines d'administration orale à un modèle de souris diabétique obèse, suggérant ainsi un effet insulino-sensibilisateur. De plus, le PXL770 a normalisé les concentrations de triglycérides sanguins et dans le foie, de même que le poids du foie. Dans ce modèle animal, le PXL770 a augmenté significativement l'activité de l'AMPK, à la fois dans le foie et dans le muscle, démontrant ainsi l'engagement de la cible in vivo.

Ces résultats pris dans leur ensemble témoigneraient en faveur du potentiel du PXL770 comme nouveau candidat-médicament oral pour le traitement du diabétique de type 2, avec des bénéfices additionnels sur les anomalies lipidiques [336].

IV.1. 5. Insulinothérapie

L'insuline actuellement utilisée en thérapie du diabète n'a rien de comparable avec celle découvert en 1921. L'insuline d'aujourd'hui a beaucoup gagné sur la qualité et la diversité. Sur le marché international, plusieurs catégories d'insulines (insulines rapides, analogues lents et mélanges d'insulines) sont commercialisées. Celles-ci sont distinguées en fonction de durée et rapidité d'action. Depuis le début des années 1980, ces insulines sont synthétisées par des organismes génétiquement modifiés. La plupart des pays ont par la suite abandonné la préparation d'insuline à partir de pancréas de bœuf à cause de polémique de la maladie de la vache folle, quoiqu'aucun cas de transmission de virus ou prion par l'insuline n'ait jamais été observé. La quasi-totalité de ces insulines existe sous forme de stylos injectables, seringues ou cartouches.

En solution, les molécules d'insuline humaine sont liées entre elles, 6 par 6. Ces liaisons retardent le passage de l'insuline depuis le site d'injection (tissu sous-cutané) vers le sang : l'action de l'insuline humaine est de 6 heures. En modifiant la structure de l'insuline (insuline analogue) pour empêcher ces liaisons, on raccourcit le passage vers le sang ; l'action

de l'insuline est réduite à 3-4 heures. Mais si la force de liaison entre les molécules d'insuline est augmentée ou des liaisons avec d'autres substances de l'organisme sont crées, alors la durée d'action passe à 18-24 heures [339].

Donc, grasse aux progrès dans le domaine de la biologie, de la génétique et de l'immunologie, l'insulinothérapie est facilitée par la disponibilité de nouvelles insulines de synthèse aussi proches que celles produite par le pancréas humain et aussi par l'adoption de nouvelles voies d'administration de l'insuline.

La recherche d'autres voies d'administration (inhalé, nasale, orale en comprimés sublinguale ou en gélules intestinales, rectale,...) ont pour objectif de réduire la contrainte des injections. Mais jusqu'à présent le rendement est souvent limité, voir mis en cause. Le cas de prise de l'insuline humaine par aérosol sera sans doute abandonné de crainte que les 90 % de l'insuline restant collée dans les branches et dans les poumons et à répétition à forte doses conduit à un risque potentiel du cancer des voies aériennes [157]. Ce type d'insuline est désormais disponible sur ordonnance au Etats-Unis [340].

Ce type de contraintes joue en faveurs des modes d'injection miniaturisées, automatisées, informatisées, moins invasifs et moins douloureux. Les systèmes sont nombreux (pompe, patch,….). Mais pour accompagner l'adoption de ces alternatives, il sera nécessaire de disposer à court et à moyen terme nouveaux types d'insulines à ultra-plates et ultra-longues qui offriraient en conditions normales de la souplesse dans l'horaire et le rythme de l'injection.

Le traitement par pompe à insuline dans le diabète de type 2 (DT2) est moins répandu [341]. Il présente pourtant de nombreux avantages pour certains patients comme le montre l'étude Opt2mise [343]. Il s'agit d'un boîtier porté sur soi et qui administre de l'insuline selon un schéma dit basal/bolus en fonction de la demande de l'organisme. Le duo interactif (pompe à insuline connectée par technologie sans fil Bluetooth à un lecteur copilote de glycémie) fonctionne par perfusion en continu, par voie sous-cutanée [342]. Son utilisation reste le plus souvent limitée à des situations d'équilibre glycémiques précaires avec insulino-résistance

extrême [343]. La sécurité du dispositif, son prix et le taux de remboursement seraient des facteurs déterminants à son expansion.

L'avenir de l'insulinothérapie est donc beaucoup plus à caractère technologique plutôt que biologique. Dans ce sens, les implants sous-cutanés échangeables une à deux fois par ans, la nouvelle génération des lecteurs de glycémie Freestyle et les patchs intelligents de régulation d'insuline [344] sont des outils déjà conçus.

IV.2. DEVELOPPEMENTS ASSOCIES AU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

La diabétologie est une science particulièrement innovante dans le domaine de la pharmacologie du diabète de type 2 où de nouvelles molécules apparaissent régulièrement. Mais les traitements s'améliorent dans un environnement de recherche qui progresse dans le domaine de la technologie, de la télémédecine, de la biologie, ainsi que dans le domaine des sciences humaines et sociales, avec l'amélioration de l'approche éducative du patient.

De ce fait, l'innovation devient actuellement un levier incontournable de l'amélioration des systèmes de santé et de soin, et qui tient à la fois au progrès technique et à l'intégration de l'organisation des acteurs. La simplification des traitements et les nouvelles avancées thérapeutiques sont porteuses d'espoir dans la prise en charge du diabète.

Dans cette partie du document, un tour d'horizon, sûrement non exhaustif, évoque les dernières nouveautés en diabétologie du diabète de type 2. Toutefois, les quelques exemples rapportés démontrent que les voies investies sont nombreuses et diversifiées.

IV.2.1. Prédiction du diabète

La prédiction du diabète constitue une étape essentielle dans la stratégie de lute contre le diabète dans la mesure où elle permet d'agir le plus tôt possible. Les éléments de prédiction sont nombreux et très diversifiés, mais sont pour la plupart des critères biologiques.

IV.2.1.1. Protéine Pgc-1α

« De faibles niveaux de la PGC-1α (*peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α*), dans le muscle pourraient s'avérer une façon prometteuse de prédire tôt les risques de diabète de type 2 à l'âge adulte. Des médicaments augmentant les niveaux de cette protéine pourraient aider à prévenir ou à retarder la progression de la maladie ». Cette déclaration est la conclusion des travaux menés par une équipe de recherche montréalaise en collaboration avec des chercheurs suédois et américains [345]. La PGC-1α est une protéine qui régule la production d'énergie dans les cellules [346].

Selon cette étude, les jeunes souris dépourvues de cette protéine dans les tissus musculaires ont un taux de sucre anormalement bas avant et après les repas. Toutefois, en vieillissant, ces souris développaient une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline, autrement dit les caractéristiques du diabète de type 2. De plus, bien que les niveaux de la PGC-1α aient seulement été modifiés dans le muscle, les chercheurs ont observé des effets néfastes sur la santé d'autres tissus. L'étude a démontré que l'absence de la protéine PGC-1α dans le muscle augmente l'inflammation dans le foie et dans le tissu adipeux, révélant ainsi un nouveau lien entre le métabolisme musculaire et l'état inflammatoire chronique du corps fréquemment associé aux maladies métaboliques comme le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires [345].

IV.2.1.2. Taux du LDL «mauvais cholestérol »

Une étude canadienne suggère que la réduction du nombre de particules des apolipoprotéines-B, présentes principalement sous forme de LDL-cholestérol pourrait améliorer la fonction du tissu adipeux et réduire par conséquent le risque de développer le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires chez les personnes obèses. Si cette information s'avère juste, elle pourrait aider à identifier les personnes à plus haut risque de développer ces deux maladies et à les cibler pour des traitements pharmaceutiques ou alimentaires afin de prévenir l'apparition de tels troubles cardio-métaboliques [347]. L'argument épidémiologique est confirmé dans plusieurs populations féminines ménopausées, notamment canadiennes et coréennes, indépendamment des facteurs de risque traditionnels tels que l'adiposité centrale et la hausse de glycémie à jeûn ou du taux d'HbA1c[348].

Bien que les mécanismes derrière ces associations ne sont pas entièrement élucidés, il est démontré au moyen d'études expérimentales menées sur des animaux puis confirmées par des études observationnelles chez l'homme que l'insuline affecte la transcription du PCSK9 (*proprotéine convertase subtilisine / kexine type de 9*) et corrèle négativement avec sa concentration plasmatique. Cette dernière contribue à la dégradation de la protéine chimère LDL-R (récepteur des LDL) au niveau des hépatocytes. Or si l'action inhibitrice de l'insuline

sur PCSK9 est compromise par l'effet de l'insulino-résistance hépatique, le nombre de particule des apolipoprotéines-B augmente, ce qui conduit à une élévation plasmatique du LDL-C (cholestérol LDL) [349].

De ce fait, les auteurs suggèrent que le taux du PCSK9, ou encore mieux le rapport apo-B/PCSK9 constituent des indices cliniques prédicteurs et aussi de surveillance des perturbations métaboliques précoces chez les sujets obèses présentant une glycémie normale[348].

IV.2.2. Transplantation de la flore intestinale

IV.2.2.1. Microbiote intestinal

Chaque intestin humain recèle non seulement des centaines de milliers de milliards de bactéries mais aussi des particules bactériophages, virus, champignons et archées, qui constituent un écosystème complexe et dynamique dénommé microbiote intestinal [350]. De nombreuses données expérimentales murins incriminent ce microbiote dans la physiopathologie de l'obésité, l'insulinorésistance, et le diabète de type 2. Les modifications de la composition ou la fonction de la flore intestinale « dysbiose » par la diététique et les prébiotiques, suggèrent un lien entre le microbiote et le statut métabolique du malade [351]. Les analyses des dysbioses ont en effet, permis la détection d'altérations spécifiques dans des bactéries, des grappes de bactéries ou des fonctions associées au déclenchement ou l'évolution du diabète de type 2. Ces bactéries sont principalement impliquées dans le contrôle de l'inflammation et de l'homéostasie énergétique en ciblant les cellules intestinales à fonctions endocrines et la barrière intestinale [350]. Ce microbiote est de plus en plus impliqué dans l'attaque auto-immune des cellules pancréatiques [352].

L'intérêt porté actuellement au microbiote intestinal comme cible potentielle pour la gestion des maladies non transmissibles telles que le diabète de type 2 repose en partie sur les nouvelles techniques permettant l'appréciation du profile microbien intestinal et la compréhension des interactions fonctionnelles de la composition, ainsi que sur les récentes découvertes de cibles moléculaires et modes d'actions de la flore.

Jusqu'à présent des résultats modestes mais significatifs sont obtenus grasse à l'allogreffe réalisée chez des personnes diabétiques de types 2 [353]. L'allogreffe semble augmenter la diversité du microbiote intestinal, ainsi que les espèces productrices de butyrate. Au fil des semaines suivantes, les effets de l'allogreffe est perdus sans effets secondaires. Ces résultats ont démontré la faisabilité de la méthode dans une population atteinte d'une pathologie métabolique, mais la pratique nécessite encore, probablement, des ajustements techniques afin d'en optimiser les résultats. De ce point de vue, il est utile de considérer plusieurs aspects, notamment la préparation de pré-coloscopie, l'utilisation d'antibiothérapie complémentaire, le recourt aux prébiotiques dans les jours ou semaines précédents, l'impact des probiotiques [351], les inhibiteurs de la pompe à protons) [354], les changements des habitudes alimentaires [355], la chirurgie bariatrique [356,357], les acides biliaires et leurs modifications de composition [358], l'activité physique [359] et la sécurité infectieuse d'une telle stratégie. A retenir cependant qu'une flore bactérienne, même considérée comme saine, peut bouleverser une muqueuse pathologique [351]. Reste néanmoins que les changements alimentaires sont certainement les plus puissants modificateurs du microbiote intestinal chez l'homme et chez l'animal.

Suite à ces découvertes, la transplantation de flore est actuellement proposée comme nouvel outil thérapeutique dans la prise en charge des maladies métaboliques humaines [350,351], quoi qu'il soit d'abord question d'éviter l'altération de la flore intestinale en préconisant des régimes alimentaires sains. Une meilleure caractérisation des éléments nutritifs qui sont capables de moduler la flore intestinale en faveur de bactéries anti-inflammatoires ou des métabolites bactériens est nécessaire pour fournir des conseils adéquats aux patients qui sont à risque de développer le diabète de type 2 [350].

IV.2.2.2. Reprogrammation génétique des cellules sécrétrices d'insuline

Des résultats d'études suggèrent qu'un traitement non absorbé ciblant l'intestin, basé sur des bactéries recombinantes, pourrait être un nouvel outil thérapeutique du futur pour le traitement des diabètes. Le protocole, expérimenté chez des rongeurs rendu diabétiques, a présenté une amélioration simultanée de la sécrétion d'insuline et de la tolérance au glucose.

L'essai consistait à administrer oralement 2 fois par jour pendant 3 mois des bactéries humaines du genre lactobacille, reprogrammées pour synthétiser et sécréter du GLP-1 [360]. Les auteurs ont remarqué que des cellules intestinales de la partie haute de l'intestin grêle ont développé des capacités insulino-sécrétrices, ainsi que des marqueurs de transcription cellulaires spécifiques tels le PDX-1 (P*ancreatic and Duodenal homeobox 1*). Aucun effet délétère n'a été mis en évidence, en particulier sur la muqueuse intestinale [167].

Des essais de manipulations génétiques similaires visent à reprogrammer les cellules α productrices de glucagon pour se convertir en cellules ß productrices d'insuline. Si ce procédé pourrait être exploité dans la fabrication des cellules ß pancréatiques à grande échelle en vue de les transplanter chez des patients atteints de diabète, il n'est pas encore possible d'intervenir pour manipuler directement les cellules pancréatiques des patients. Cette option thérapeutique intéresserait en premier lieu les diabétiques de type 1[362]. Concernant le diabète de type 2, il faudrait encore agir sur l'insulinoresistance.

IV.2.3. Encadrement multidisciplinaire

IV.2.3.1. Implication des pharmaciens d'officine

Le pharmacien d'officine est un acteur majeur dans la vie sanitaire du patient diabétique. En raison de sa proximité géographique, son accessibilité et sa disponibilité sur de longues plages horaires, sa connaissance globale du patient, sa relation de confiance instaurée avec le patient, sa crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé, sa formation à la fois scientifique et professionnelle, le pharmacien a plusieurs missions à assurer : l'observance, le dépistage, la prévention, l'information scientifique validée, la formation au sein de son officine et le repérage des personnes à risque. Il s'agit de la personne la mieux placée pour communiquer correctement tant avec les clients qu'avec les prestataires de soins. Il est aussi capable d'intégrer efficacement des réseaux de professionnels ou des structures éducatives locales, régionales ou nationales.

Des données probantes confirment l'importance de mettre en place des équipes interprofessionnelle ayant reçu une formation spécialisée sur le diabète dans un contexte de

soins de première ligne [363,368]. Les observations européennes, canadiennes et américaines, provenant des réseaux de soins de première ligne, laissent présumer que les patients suivis par des équipes multidisciplinaires obtiennent de meilleurs résultats et se rendent moins souvent à l'hôpital que ceux qui n'en bénéficient pas [365].

Chez les patients atteints de diabète de type 2, ce modèle de soins a été associé à une amélioration du taux d'HbA1c, de la tension artérielle, des taux de lipides et des processus de traitement, comparativement aux soins prodigués par un spécialiste ou un médecin de famille seul [366,367,368]. Des méta-analyses portant sur des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 rapportent que lorsqu'un pharmacien participait aux soins, les retombés de la prise en charge sont très notables : baisse significative d'environ 0,76% du taux d'HbA1c [369], meilleure observance thérapeutique, amélioration de la qualité de vie, réduction des effets indésirables aux médicaments et diminution du C-LDL [370].

Au-delà de la délivrance de médicament, il est donc admis que le pharmacien peut jouer un rôle clé dans la gestion du diabète [371]. Très souvent, il est l'interlocuteur principal de la personne diabétique et bénéficie d'une connaissance approfondie de ses problèmes de santé, de son historique médicamenteux, du contexte familial et socioprofessionnel, et peut-être aussi de ses ressources financières. Ce rôle, largement reconnu [372] mais non généralisé, est déjà réglementé dans beaucoup de pays notamment européens. En France, par exemple, la loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a offert aux pharmaciens la possibilité d'exercer de nouvelles missions et de réaliser de nouveaux actes pharmaceutiques, ouvrant ainsi la voie à un rôle plus valorisé au sein du système de santé [373].

Par ailleurs, en raison d'une mauvaise répartition géographique du corps médical, du ralentissement du marché du médicament et de la baisse des marges, il est recommandable que les pharmacies d'officine plaident pour de nouvelles missions susceptibles de diversifier leur rémunération [374]. A fin d'honorer toute nouvelle attribution, les pharmaciens sont contraiants d'améliorer continuellement leurs pratiques et leurs connaissances.

En effet, les changements du mode de l'exercice reposent sur la capacité du pharmacien à rebondir du simple distributeur de médicament au dispenseur de l'expertise. Cette mutation dans les attributions, reste cependant tributaire de la volonté de la politique sanitaire de chaque pays qui doit revoir le statut de l'exercice de la profession. L'accompagnement étatique en matière de formation, de logistique et de subvention sont déterminants.

IV.2.3.2. Nouvelles technologies au service de la diabétologie

IV.2.3.2.1. Expansion de la télésanté

La télésanté, en tant qu'application émergente des Technologies de l'Information et de la Communication appliquées à la santé, possède un champ d'application vaste [375]. Elle peut répondre à de nouvelles problématiques liées à l'essor des maladies chroniques (diabète de type 2 notamment), le spectre des déserts médicaux et l'augmentation des coûts liés aux soins. Elle induit le développement de la médecine ambulatoire, l'observance, le lien patient-soignant, la pluridisciplinarité et résulte par des impacts juridiques et organisationnels. Ces nouveaux défis sont autant d'enjeux impliquant un renouvellement continu des systèmes de soins [376].

La télémédecine (*e-health*) et la médecine mobile (*m-health*) sont deux principales composantes de la télésanté. Selon l'OMS, l'e-santé, est définie comme étant la partie de la médecine qui utilise la transmission par télécommunication d'informations médicales (images ou vidéos, compte rendu, enregistrements, etc.), en vue d'obtenir à distance un diagnostic, un avis spécialisé, une dissertation, une surveillance continue d'un malade ou une décision thérapeutique. Par contre, la santé mobile (m-santé), est définit comme le processus de l'utilisation des communications mobiles (voix et SMS) et des nouvelles technologies apparues avec les smartphones (applications et internet mobiles, système de localisation...) dans le domaine de la santé. La m-santé est de ce fait une grande partie de l'e-santé [264,376].

La m-santé s'inscrit davantage dans l'accompagnement et la prise en charge personnalisée. Elle s'immisce dans la relation patient-médecin via la nature de son support : les smartphones et les tablettes. Les smartphones sont constamment à la portée de l'usager, ils

servent de téléphone, mais permettent surtout de fournir un accès instantané à l'information indépendamment du lieu dans lequel se trouve leur possesseur [376, 377].

L'implication des gouvernements, de l'industrie pharmaceutique, des sociétés de l'information et de la communication, des start-up et des objets connectés, des professionnels de santé et des diabétiques [376], en s'appuyant sur des référentiels d'inter-opérabilité et de sécurité arrêtés par la puissance publique, en cohérence avec les standards internationaux, est indispensable pour faire émerger des solutions pérennes [378].

Donc, La e-santé est porteuse de transformations majeures tant pour les patients que pour les professionnels de santé. Elle constitue un outil de modernisation des pratiques porteuse de changements plus profonds, en permettant une plus grande implication des patients dans leur prise en charge à travers, par exemple, l'accès à leur dossier médical personnel; en favorisant la diffusion de l'information ouvrant aux patients des choix plus éclairés en matière de recours aux soins; en préconisant l'éducation à la santé et l'organisation d'une médecine plus collaborative pour la prise en charge des patients. L'adaptation des organisations, l'accompagnement du changement et la promotion des bonnes pratiques d'échange et de partage de l'information sont les clés du déploiement de la e-santé [379]. Ceci ne doit pas masquer l'objectif d'égalité des chances face à la maladie.

IV.2.3.2.2. Bases de données et réseaux

L'exploitation des sources de données sanitaires fournit un outil unique et puissant pour explorer les hypothèses de maladies, enquêter sur la santé de la population et identifier des modèles de soins de santé afin de comprendre et d'améliorer la santé du pays[380]. Plus les inter-connexions entre les bases de données sont fortes et aisée, plus les tendances sanitaires sont détectables et maîtrisables. La recherche clinique deviendrait désormais efficace et sollicitée quel que soit le niveau socio-économique du pays.

Dans certains pays développés (Canada, Allemagne, ..), les systèmes de santé ont des bases de données administratives couvrant toute la population. Ces bases, sont de plus en plus interactives avec d'autres grandes bases de données cliniques et des registres [380]. Les soins du

diabète sont structurés et fondés sur des données probantes et appuyés par un système d'information clinique composé des registres électroniques des patients, de rappels pour le médecin et le patient, d'aide à la décision, de vérification et d'une rétroaction [354]. La généralisation de ce mode d'enregistrement aux quatre coins du monde et l'exploitation directe de tous les dossiers médicaux est un défit de la génération future. La gestion de la confidentialité et les niveaux d'accès à l'information restent cependant à résoudre.

IV.2.3.2.3. Réseaux sociaux

Les médias sociaux ont totalement transformé la façon de gestion du diabète chez beaucoup de malades. Au cours des dernières années, les personnes diabétiques se sont tournées par millions vers les réseaux sociaux et les blogs diabète. Ils se connectent de plus en plus à plusieurs plates formes de médias sociaux comme Twitter et Facebook pour échanger en groupes de pairs leurs soucis, leurs connaissances et leurs suggestions. Rendu accessibles par internet, les blogs sont lus par les patients et aussi par beaucoup de soignants. Les discussions sont devenues partie de la vie quotidienne pour un nombre croissant de personnes touchées par le diabète [381].

Toutefois, si un bon nombre de diabétiques ont su profiter de cette opportunité accessible au bout des doigts, d'autres se font piégés par de fausses informations. Le rôle de la société civile dans l'éducation demeure important pour changer les pratiques de la population malade au sein d'associations de diabétiques.

IV.2.3.2.4. Auto-surveillance glycémique

L'auto-surveillance de la glycémie à travers plusieurs piqures quotidiennes pourrait bientôt être une chose du passé. Les progrès récents dans la technologie des semi-invasives et non invasives renseignent que l'auto-surveillance glycémique pourrait introduire sur le marché des dispositifs utilisant des technologies innovantes pour la mesure du glucose. Le système de surveillance du glucose Abbott FreeStyle flash (Alameda, Californie, USA); l'analyseur de salive iQuickIt (Farmington, Connecticut, USA); GlucoTrack (Ashkelon, Israël); Google lentille intelligente de contact Google (Mountainview, Californie, USA) et Apple iWatch

(Cupertino, Californie, USA) sont quelques-unes des technologies qui pourraient révolutionner la façon dont les résultats de glycémie seront obtenus [382].

L'Abbott FreeStyle Libre est le premier système flash d'Abbortt. C'est un appareil se compose d'un capteur de glucose sous forme d'un petit filament qui est actuellement inséré à l'aide d'un applicateur sur l'arrière des avant-bras. Une fois posé, ce capteur conçu pour rester fixé durant 2 semaines est activé puis apparié au lecteur de glycémie FreeStyle Libre. Lors du premier démarrage de l'appareil, certaines informations telles que la date, l'heure et la plage cible de la glycémie sont saisies. Le système sera opérationnel après une heure par simple scan et sans besoin à un étalonnage. Un logiciel peut être couplé à ce lecteur pour permettre d'étendre le suivi de la glycémie. Celui-ci permet de disposer d'autres types d'informations non directement disponibles sur l'écran du FreeStyle Libre. La connexion se fait via un câble USB ; le même utilisé pour recharger la batterie du lecteur. En cas de doute ou de soucis avec le capteur de glucose, une vérification avec un prélèvement sanguin au bout des doigts est réalisable puisque le lecteur est équipé d'un port de lecture de la glycémie avec les bandelettes. Cet instrument sera surement succédé par d'autres modèles plus évolués [383,384].

Le test salivaire iQuickIt [385] ou d'autres variantes développées ailleurs, notamment au Mexique et à Honkong, reposent sur l'utilisation des languettes qui sont d'abord placées à l'intérieur de la bouche pour recueillir la salive, puis insérées dans l'analyseur pour lecture. Dans des prototypes plus évolués, la bandelette, qui est composée d'un biocapteur, change de couleur et d'intensité en fonction du niveau de concentration de glucose dans l'échantillon grâce à une réaction enzymatique. Un code matriciel type QR (*Quick Response*) placé sur l'appareil permet de chiffrer les résultats sur un smartphone.

Généralement ce type d'appareil n'est pas conçu pour mesurer les niveaux de concentrations de glucose qui sont inférieurs à la normale. Car, même s'il existe une corrélation entre les concentrations de glucose salivaire et sanguin à faible doses, la correlation est particulièrement significative lorsque le niveau de glucose est supérieur à la normale. De ce fait, ce matériel s'adresse en priorité, aux diabétiques de type 2 non insulino-traités et aux personnes qui présentent le risque de développer la maladie [386].

Le GlucoTrack, de taille d'un lecteur mp3, est un système de mesure non invasif de la glycémie conçut pour mesurer la glycémie en combinant l'utilisation des technologies à ultrasons, électromagnétiques et thermiques, grâce à une pince portée sur le lobe l'oreille. Le dispositif comprend un port USB pour télécharger les données sur ordinateur. Ce dispositif peut être utilisé pendant 6 mois par 3 personnes distinctes si chacun dispose de son pince, à condition que chaque pince soit étalonnée spécialement pour la personne concernée [387]. Ce type d'instrument jugé plus confortable pourrait se commercialiser à grande échelle.

La lentille intelligente de contact Google et Apple iWatch sont en cours développement. La smart lentille de contact Google utilise des capteurs et des antennes miniatures pour capter les informations de la glycémie en continu à partir des larmes fluides de l'œil. Ces données sont ensuite transférées sur un portable. Des versions plus évoluées peuvent être équipées de lumières LED qui illuminent si les niveaux de glucose sont trop élevés ou trop bas [388].

L'Apple iWatch est un produit très attendu. Sa première génération a été équipée d'un capteur permettant de surveiller simultanément la glycémie et le rythme cardiaque des individus [389,390].

Pour conclure, il est essentiel de noter que la majorité des dispositifs proposés comme alternatives par rapport à ce qui est commercialisé aujourd'hui tend à être simple, plus confortable et permet d'assurer une surveillance sécurisée, efficace et plus fréquente. Néanmoins, toutes ces technologies auront besoin de démontrer leur l'exactitude, leur fiabilité et leur rentabilité [382].

Partie V :

DYNAMIQUE NATIONALE POUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE

V.1. INDICATEURS SOCIO-ECONOMIQUE ET DETERMINANTS DE SANTE AU MAROC

V.2. POLITIQUE SANITAIRE DE PRISE EN CHARGE DU DIABETE AU MAROC

V.1. INDICATEURS SOCIO-ECONOMIQUE ET DETERMINANTS DE SANTE AU MAROC

Le Maroc fait partie de la zone MENA pour la FID et de la région de la Méditerranée Orientale et du Moyen-Orient pour l'OMS. Dans cette partie du monde, plusieurs pays notamment arabes (Egypte, Arabie Saoudite, Bahreïn et Koweït) ont montré des taux de prévalence de diabète parmi les plus élevés au monde [1]. Au Maroc, pas moins de deux millions de personnes âgées de 20 ans et plus, sont diabétiques et dont la moitié semble méconnaître sa maladie [2].

Conscient qu'il s'agit d'un problème de santé publique par son double fardeau épidémiologique et économique, le ministère de la santé a développé la stratégie nationale 2010-2015 de prévention et de contrôle du diabète et ce en conformité avec l'approche adoptée sur le plan international. L'engagement du gouvernement marocain pour soutenir les efforts du ministère de la santé a été validé par l'approbation de la stratégie sectorielle « santé » pour la période 2012-2016 [391].

L'objectif général de cette stratégie est de contribuer à la réduction de la charge de la morbidité et de la mortalité liées au diabète et à ses complications. Elle prévoit neufs actions reposants sur six axes: le renforcement de la prévention primaire, l'amélioration de la qualité de la prise en charge du diabète et de ses complications, la mise en place d'une stratégie de communication, la mise en place d'un système de suivi et d'évaluation, le développement d'une stratégie de partenariat, et la promotion et développement de la recherche [392].
Ce processus en deuxième phase d'exécution, a été préparé à la lumière des données épidémiologiques, démographiques, culturelles et socio-économiques de la population marocaine. Certains déterminants sont donc, rappelés dans ce chapitre.

V.1.1. Tendances démographiques

Entre 1960 et 2014, la population marocaine est passée de 11 626 000 habitants à 33.848.000 soit un accroissement absolu équivalent à 2,91 fois avec un taux d'accroissement annuel moyen de 1,25% durant la période intercensitaire 2004-2014 contre 1,38% pour la

période intercensitaire 1994-2004. Par milieu, le taux d'urbanisation est passé de 29,2% (≈1/3 de la population) à 60,3% (≈2/3) enregistré respectivement en 1960 et 2014 [393, 394].

Le phénomène de l'urbanisation est la conséquence de l'accroissement naturel propre au tissu urbain, de l'exode rural et du reclassement de certaines zones rurales en localités urbaines. A partir de 1994, le pourcentage de la population urbaine dépasse celui de la population rurale (figure 18). Les gens arrivant en ville ont abandonné progressivement leurs modes de vie traditionnels pour adopter une alimentation industrialisée riche en graisses saturées d'origine animale, en sel et en sucres rapides. Le mode de vie citadin prédomine alors et la transition nutritionnelle qui en découle commencent à générer de nouveaux types de maladie à caractère chronique ; le diabète de type 2 entre autres [395].

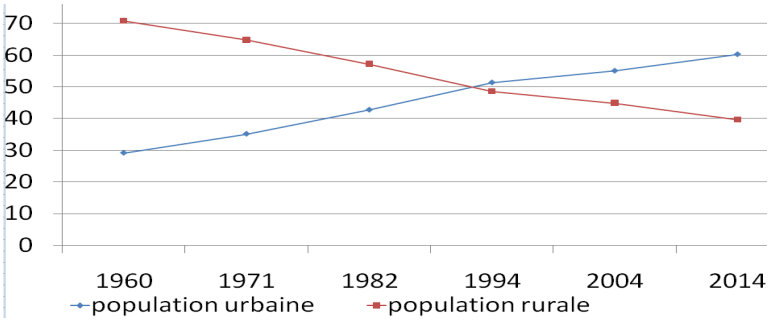


Figure 18 : évolution des proportions (%) de la population urbaine et rurale de 1960 à 2014 [393, 394].

La part des personnes âgées de 60 ans et plus représente environ 10% de la population. Ces derniers se répartissent à raison de 55,4%, 28,0% et 16,6% pour les tranches d'âges respectives « 60 à 69 ans », « 70 à 79 ans » et « 80 ans et plus ». Quant à leur niveau d'éducation, 76,4% n'ont aucun niveau; 11,9% sont de niveau primaire; 9% sont de niveau secondaire et à peine 2,4% sont de niveau supérieur [393]. Ces données sont contraignants pour une lutte efficace, alors que le diabète de type 2 se compliquent souvent en fonction de l'âge et dégénère par l'apparition d'autres maladies chroniques nécessitant une prise de conscience dans l'adhésion à la prise en charge [395].

Globalement, la pyramide des âges (figure 19) confirme un élargissement de la base, une tendance au vieillissement de la population et un gain dans l'espérance de vie qui est

passé de 48,45 ans en 1960 à 71,11 ans en 2014 [403]. Le taux d'analphabétisme est en baisse continue, mais reste toujours élevé (32 %). Il est de 61,1% parmi les 50 ans et plus [393]. Or, l'âge reconnu comme étant un élément fortement lié à la prévalence du diabète de type 2, son association à un bas niveau d'éducation, s'accompagne généralement d'un mauvais contrôle glycémique et d'un suivi défectueux de la maladie [395].

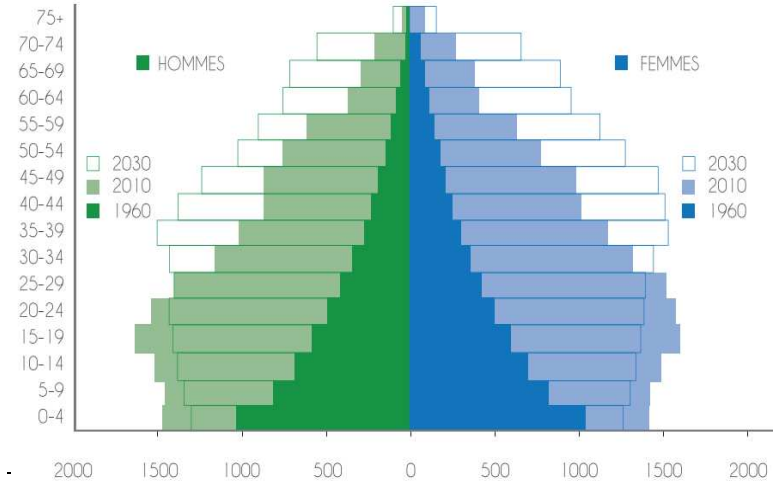


Figure 19 : pyramide des âges en 1960, 2010 et 2030 [394,396].

V.1.2. Indicateurs socio-économiques

Au niveau national, le taux de chômage au sens du Recensement Général de la Population de l'Habitat (RGPH-2014) est de 15,7% en septembre 2014. Ce taux est près de presque deux fois plus élevé dans les villes (18,9%) que dans les campagnes (9,9%); et chez les femmes (28,3%) que chez les hommes (12,2%) [393].

Pour la cherté de la vie, l'indice du coût de la vie a évolué à un taux annuel moyen de 1,6% depuis Janvier 2007 [397]. Ces données paraissent contre intuitives au vu des perceptions des ménages. Cependant, le sentiment de cherté de la vie résulte des évolutions aussi bien de l'inflation que du revenu.

Ces valeurs font allusion à la pauvreté multidimensionnelle manifestée par la modestie du revenu d'une partie importante de la population. Ne disposant pas de couverture médicale, les diabétiques appartenant à cette fraction démunie n'arriveraient que difficilement à

supporter les charges médicales, mettant en péril les principaux facteurs de réussite de prise charge de la maladie, à savoir l'adhésion à la thérapie et l'observance pharmacologique.

V.1.3. Indicateurs culturels

Les Marocains et depuis toujours veillent à manger en famille et à la main dans le même plat. Cette coutume, très sollicitée socialement, constitue pour certains diabétiques un obstacle tenant à la difficulté de suivre un régime individuel adapté. Les faibles ressources conduisent parfois à privilégier les nutriments hautement caloriques riches en matières grasses, sucres et sel. La consommation de sucre est en général importante ; elle serait de l'ordre de 35 Kg/an/Marocain [395].

Les Marocains, comme d'ailleurs pour les maghrébins, acceptent généralement mal la notion de maladie chronique nécessitant un traitement à vie. Aussi, lorsque le diabète est bien équilibré, ils arrêtent souvent le traitement et la rigueur dans la qualité du suivi (contrôles cliniques et biologiques réguliers), pensant que la guérison est acquise, ce qui provoque des rechutes. Cette situation s'aggrave encore lorsque les malades sont conseillés d'abandonner des traitements efficaces pour recourir à des médicaments empiriques mais qui ont l'avantage d'être peu chers et font partie d'une pharmacothérapie intégrée dans le passé culturel [395].

Dans ce cadre, diverses plantes sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes par des diabétiques dans différentes régions du Maroc, suivant en cela des considérations historiques, culturelles et économiques [398,399]. Pas moins de 38 plantes ont été recensées lors d'une enquête menée au centre d'endocrinologie et des maladies métaboliques du CHU de Marrakech. Or la majorité des utilisateurs ignorent la toxicité des plantes utilisées et les modalités de leur usage, notamment la/les partie(s) de la plante à utiliser, la quantité et les techniques de préparation. Des investigations scientifiques sont donc nécessaires pour approfondir les connaissances sur le mécanisme d'action de ces plantes et leur mode d'utilisation optimal, avant de pouvoir les intégrer dans l'offre thérapeutique du DT2. Des efforts devraient être portés sur la sensibilisation de la population sur les dangers de l'utilisation anarchique des plantes, particulièrement celles ayant un potentiel de toxicité connu [400].

V.1.4. Indicateurs épidémiologiques

Au Maroc, la maladie constitue un problème de santé publique de par sa double retombée épidémiologique et économique. Le nombre de diabétiques est estimé à 2 millions chez les personnes âgées de 25 ans et plus dont 50% méconnaissent leur maladie. 610 000 diabétiques dont plus de 260 000 insulino-requérant sont prix en charge par le ministère de la santé [2,3]. Ces diabétiques qui sont suivis au niveau de tous les établissements de soins de santé de base (ESSB) du royaume, représentent à peine un tiers par rapport aux diabétiques présumés.

Le nombre de diabétiques déclarées à la CNOPS est passé de 22 114 en 2008 à 55085 en 2014. Soit une augmentation globale de 149% et une hausse annuelle moyenne de 16%. Ces malades représentent 40% de la population atteinte d'ALD. En moyenne, 6 000 nouveaux cas de diabète sont déclarés annuellement, soit un taux d'incidence annuel moyen de 2 000 personnes sur un million d'assurés. Les nouveaux cas concernent majoritairement le diabète de type 2 et représentent 63% des diabétiques déclarés à la caisse contre 27% en 2008 [7, 401]. Le diabète occupe la première place parmi les 41 ALD gérées par la CNOPS en termes d'assurés atteints avec 40% [401].

D'autre part, le diabète est la 1ère cause de cécité, la 1ère cause d'insuffisance rénale chronique terminale et la 1ère cause des amputations des membres inférieurs [3]. Les décès liés au diabète comptent plus de 9500 personnes [1], soit un taux de mortalité voisin de 4,9 % sur les décès en 2012 [5].

Les femmes bénéficiaires des services de l'AMO en 2013, représentaient 49% des diabétiques contre 51% pour les hommes, ce qui ne reflète pas le sexe comme facteur de prévalence au Maroc. La quasi-totalité de ces diabétiques, soit 94%, sont âgés de plus de 40 ans. Les pensionnés, dont l'âge dépasse généralement 60 ans représentent 46% [401].

V.1. 5. Indicateurs économiques

Selon ses derniers communiqués, le ministère de la santé œuvre à améliorer la disponibilité des médicaments antidiabétiques, et précise que l'enveloppe budgétaire allouée à

l'acquisition des médicaments a dépassé depuis l'année 2013, 63 millions de DH pour l'insuline et 74 millions pour les antidiabétiques oraux. Tous ces médicaments (Gliclazide 30 et 60 mg, Glimépiride 2 mg, Metformine 1000 mg, Insulines humaine 100 UI : à action intermédiaire mixte, à action intermédiaire simple et à action rapide) sont dispensés gratuitement ce qui permet de couvrir respectivement 99 % et 60 % des besoins [402]. Toutefois, le coût du diabète ne se limite évidement pas qu'à l'achat des médicaments, mais intègre plusieurs composantes plus coûteuses telles que la logistique humaines et l'infrastructure.

L'étude de la Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS), relative au coût des maladies chroniques sur la période 2008-2014, a révélé que le diabète arrive au 3eme rang en termes de dépenses [401]. Les remboursements des soins réalisés en 2013 par l'assurance maladie obligatoire pour le diabète affleurent les 275 millions de dirhams en faveur de 55000 malades. Ces dépenses représentent à peu près 5% du budget soins estimés à 5,5 milliards de dirhams. La facture du diabète absorbe à elle seule un dixième (10,2%) de la couverture des maladies chroniques non transmissibles qui consomment elles aussi 49,3% des remboursements effectués aux profits de 2,8% des ayants droits seulement [4].

Le coût moyen d'une personne diabétique de type 2 est de 7700 DH sur la période 2008-2014. Un pic de 10 235 DH a été atteint en 2010 en raison d'une forte augmentation du nombre de diabétiques poly-pathologiques. La facture est répartie entre les médicaments (55%), les hospitalisations (14%), la biologie (7%), la dialyse (8%), les consultations (4%) et les actes d'exploration et de spécialité (4%). Par mode de remboursement, l'étude montre que 92% des dépenses pharmaceutiques sont effectués en mode ambulatoire et 8% pris en charge en mode tiers payant [401].

V.1. 6. Indicateurs du système de santé

Au Maroc, l'offre du soin est assurée par l'état et le privé. Les potentialités sanitaires du système sont importantes et diversifiées malgré quelques insuffisances en matière de normes internationales. Le tableau VII dresse un état des lieux sommaire des caractéristiques de l'offre du soin dans le royaume [5].

Tableau VII : indicateurs de prestations des soins au Royaume du Maroc en 2013 [5].

Indicateur	**Nombre**	**Couverture nationale**** (≈ *nombre de professionnel / 1000 hab.*)
Personnel médical		
Habitant par médecin* (public + privé)	-	1925 (≈ 0,52)
Habitant par médecin dans les RSSB:	-	9325 (≈ 0,08)
Médecins «MG/MSp» au MS*	4 509/3 345	
Médecins «MG/MSp» dans le privé	3 488/5 477	
Médecins des collectivités locales	302	
MG dans les RSSB « urbain/rural »	2 017/88	
MSp dans les RSSB « urbain/rural »	379/33	
Habitant par endocrinologue		204 989 (≈ 0,005)
Endocrinologues dans le public / privé	57 / 104	
Habitant par Cardiologue		69 474 (≈ 0,014)
Cardiologues dans le public / privé	139 / 336	
Habitant par Néphrologue		156 398 (≈ 0,006)
Néphrologues dans le public / privé	77 / 134	
Habitant par Neurologue		383 721(≈0,003)
Neurologues dans le public / privé	35 / 51	
Habitant par Ophtalmologue		62 382 (≈0,016)
Ophtalmologues dans le public / privé	127 / 402	
Habitant par Biologiste		163 366 (≈0,5 ‰)
Biologistes dans le public / privé	78 / 124	
Pharmaciens et chirurgiens dentistes		
Habitant par Pharmacien		2 540 (≈0,39)
Pharmaciens dans le public / privé	234/ >12500	
Habitant par Chirurgiens dentistes		7 045 (≈0,14)
Chirurgiens dentistes dans le public / privé	326 / 4 358	
Personnel paramédical		
Habitant par infirmier* (secteur public)		3 332 (≈0,30)
Personnel paramédical dans les RSSB	9 905	
Diététiciens	76	
Infrastructures		
Nombre d'établissement de RSSB	2 759	
Centres hospitaliers universitaires	5 (projet:5)	
Centres intégrés de diabétologies/HTA	23	
Centres d'éducation thérapeutique	7	

** : hors CHU ; ** : calcul tenant d'une population de 33 000 000 d'habitants. MG : Médecin Généraliste ; MSp : Médecin Spécialiste, HTA : Hypertension artérielle, hab. : habitant, MS : ministère de la santé.*

Selon les statistiques de l'OMS, le nombre des médecins par 1000 habitants (soit un taux de 0,6), classe le Maroc au niveau 3, jugeant la couverture insuffisante [403]. Ainsi, malgré qu'il n'existe pas de règle d'or pour déterminer si les personnels de santé sont en effectifs suffisants, l'OMS juge improbable que les pays disposant de moins de 2,3 professionnels de santé (en ne comptant que les médecins, le personnel infirmier et les sages-femmes) pour 1 000 habitants obtiennent des taux de couverture convenables pour les interventions essentielles en matière de soins de santé primaires considérées comme prioritaires par les Objectifs du Millénaire pour le développement [404].

V.1. 6.1. Actions préventives

Chaque annés le ministère de la santé enregistre près de 50 000 nouveaux cas de diabète de type 2 à prendre en charge. Pour réduire cette incidence, le ministère œuvre sur plusieurs voies. Parmi les principales actions réalisées par le ministère de la Santé en collaboration avec ses partenaires de société savante, organisations professionnelles, sociétés civiles et firmes pharmaceutiques est l'exécution du programme de dépistage du diabète chez les personnes à haut risque au niveau de tous les centres de santé, à raison de 500 000 personnes par an (hypertendus, obèses, femmes enceintes, femmes ayant eu un diabète gestationnel, antécédents familiaux) [6].

A l'instar de la communauté internationale, le Maroc célèbre le 14 novembre de chaque année, la journée mondiale du diabète sous des thèmes d'actualités. Encore plus, l'année 2015 s'est distinguée par le lancement en partenariat (ministère, Agence Nationale de l'Assurance Maladie et Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale), d'une campagne nationale de sensibilisation sur la prévention des complications liées au diabète et sur les principales composantes d'une prise en charge adéquate à savoir, une alimentation saine et équilibrée, une activité physique régulière et adaptée, un suivi régulier, une bonne observance du traitement médical et une auto surveillance du diabète et ses complications [3].

Vu le rôle des secteurs extra-santé dans la prévention des maladies non transmissibles en général, le ministère de la santé plaides auprès des autres départements ministériels pour intégrer les maladies non transmissibles dans leurs politiques et leurs plans de développement

nationaux afin d'établir un plan multisectoriel de lutte contre les facteurs de risque évitables tels que la mauvaise alimentation, le manque d'activité physique et le tabagisme [3].

V.1. 6.2. Prise en charge des diabétiques en première ligne

Selon une étude récente incluant 1002 patients diabétiques de type 2 suivis au réseau de soins de santé de base à Fès, ayant réalisé le test d'HbA1c dans les trois derniers mois précédant l'enquête, 80 % des patients ont échoué à atteindre le taux d'HbA1c recommandé (≤ 7 %) [405]. Ce type de résultat a déjà été évoqué en 2011 par le DMPS (International diabetes Management Practice Study) qui a rapporté que l'objectif glycémique d'HbA1c fixé à 7 %, n'est obtenu que chez 30,9 % des patients de type 2. L'atteinte de trois objectifs cibles (un taux d'HbA_{1c} < 7 %, une pression artérielle systolique < 130 mm Hg et diastolique < 80 mm Hg, et un taux de LDL-cholestérol < 1,00 g/l) n'est réalisée que pour 0,4 %. L'absentéisme au travail, lié à la maladie durant les 3 derniers mois de l'étude, a atteint en moyenne 2 semaines chez 11 % de patients. Ces résultats montrent le rôle important de la qualité de prise en charge du diabète de type 2, notamment pour l'atteinte de l'équilibre glycémique [406,407].

Lors d'un audit réalisé en 2012 dans le centre de consultation du centre hospitalier universitaire à Marrakech en matière de prise en charge des patients diabétiques adultes de type 2 par les médecins endocrinologues, l'analyse rétrospective des dossiers médicaux et l'observation directe des consultations médicales ont montré qu'il existait des écarts par rapport aux pratiques attendues. Le dosage de l'hémoglobine glyquée tous les six mois était noté dans 59 % des dossiers. La prise des constantes hémodynamiques du patient ainsi que le poids et la taille ne l'étaient que dans 30% des cas. Les résultats des bilans de complications étaient présents dans la moitié des dossiers. Lors de l'observation des consultations, l'observance du traitement par le patient était retrouvée dans 97 % des interrogatoires menés alors que l'examen du pied n'était réalisé que dans 18 % des cas [408].

Pour améliorer le service rendu et plus particulièrement au niveau des RSSB, et pour palier entre autre, à l'insuffisance et à l'iniquité de la répartition des endocrinologues à l'échelle nationale, le ministère a procédé à la mise en place des centres intégrés de prise en charge des malades chroniques, en l'occurrence les diabétiques et les hypertendus et a aussi

procédé à la formation des médecins généralistes en matière de prise en charge des diabétiques [396].

L'utilisation des agents antidiabétiques oraux est souvent associée à des effets indésirables qui peuvent parfois être graves et imposant l'arrêt de ces médicaments. La majorité des effets indésirables observés sous metformine chez des patients suivis au CHU de Fès, ont régressé après la modification de l'horaire de la prise. Les hypoglycémies graves sont aussi évitables si les patients ont eu une éducation thérapeutique satisfaisante[409]. C'est pour cette raison que l'intérêt de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge des patients diabétiques a été valorisé au niveau de quelques structures sanitaires par l'initiation d'un programme certifié par la FID. La réussite de ce programme reste toutefois intimement liée à son adaptation au contexte où il se déroule. Un grand effort est donc, nécessaire pour agir sur les facteurs entravant : l'analphabétisme, le manque de couverture sociale et surtout le bas niveau socioéconomique [410].

V.2. POLITIQUE SANITAIRE DE PRISE EN CHARGE DU DIABETE AU MAROC

Après la déclaration politique des Nations Unies sur les maladies non transmissibles, la Maroc s'est engagé à l'instar des autres Etats membres à renforcer les mesures de lutte contre ces pathologies. Ainsi, par le biais de son Ministère de la Santé, le Royaume a placé la lutte contre le diabète comme priorité inscrite dans la Stratégie Sectorielle Santé 2012-2016 [391]. Tous les efforts consentis par le département, en matière de prévention et de prise en charge de cette maladie, sont décisifs pour obtenir de meilleurs résultats, mais cela reste tributaire de l'implication effective de tous les acteurs potentiels[3].

V.2. 1. Droit à la santé au regard de la constitution

En vertu de l'article 31 de la Constitution marocaine de 2011, L'Etat, les établissements publics et les collectivités territoriales œuvrent à la mobilisation de tous les moyens à disposition pour faciliter l'égal accès des citoyennes et des citoyens aux conditions leur permettant de jouir des droits aux soins de santé, à la protection sociale, à la couverture médicale et à la solidarité mutualiste ou organisée par l'Etat [411].

L'engagement politique envers le diabétique est donc une exigence dictée par la constitution. Tenant compte des ressources disponibles et prévisibles, l'état doit préconiser des approches de prévention, de dépistage, de traitement et d'accompagnement social, et ce dans le respect des valeurs culturelles et avec le concours actif de toute la société (pouvoirs publics, secteur privé, ONG, associations professionnelles, etc.).

V.2. 2. Stratégie sectorielle de santé 2012-2016

La stratégie sectorielle de santé 2012-2016 aborde le diabète dans le cinquième axe de la section 3. Neufs actions ont été retenues (action 69 à 76) [391]. Ces mesures constituent le fondement du plan national de prévention et de contrôle du diabète 2010-2015. L'objectif de ce plan est de contribuer à la réduction de la charge de la morbidité et de la mortalité liées au diabète et à ses complications. Le plan cible les diabétiques, les personnes à risque élevé (femmes enceintes, hypertendus, femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel,

femmes ayant accouché d'un macrosome, tuberculeux, diabète familial de 1er degré…) et aussi la population générale. Les créneaux retenus par ce plan, sont le renforcement de la prévention primaire, l'amélioration de la qualité de la prise en charge du diabète et de ses complications, la mise en place d'une stratégie de communication, la mise en place d'un système de suivi et d'évaluation, le développement d'une stratégie de partenariat, et la promotion et développement de la recherche [392].

Ce processus en 2ème phase d'exécution, compte d'ores et déjà plusieurs réalisations à travers divers programmes. Les principales actions concrétisées jusqu'à présent sont :

Axe 1 : prévention primaire et promotion de mode de vie sain par l'élaboration d'une stratégie, puis d'un plan multisectorielles de prévention et de contrôle des maladies non transmissibles et la mise en place d'un comité interministériel de coordination, de mise en œuvre et de suivi des programmes de prévention des MNT.

Axe 2 : amélioration de la prise en charge du diabète et de ses complications par :

- la mise en place au niveau de tous les ESSB, d'un programme annuel de dépistage à hauteur de 500 000 personnes à haut risque du diabète.
- l'intégration et réorganisation de la consultation des diabétiques au niveau des ESSB et programmation de deux demi-journées par semaine par chaque structure.
- la mise en place de 23 centres intégrés de prise en charge des diabétiques et des hypertendus au niveau des préfectures. Les patients ont le droits aux consultations spécialisées (endocrinologie, ophtalmologie, cardiologie, néphrologie) et aussi au suivi métabolique (HbA1c, glycémie, paramètres urinaires).
- La formation à raison de 1440 médecins généralistes sur la prise en charge des diabétiques au niveau primaire et secondaire. Le module a porté particulièrement sur les modalités de dépistage et du diagnostic du diabète, l'instauration d'un traitement adéquat et son adaptation en fonction de l'équilibre glycémique, la reconnaissance et la prise en charge des complications métaboliques aigues, la recherche systématique des infections, le dépistage des complications

dégénératives, l'éducation des patients diabétiques et les conditions de prise de décision pour référer à l'endocrinologue.

- l'identification de la filière de soins des diabétiques. Le projet est en cours d'institutionnalisation et doit permettre très prochainement de distinguer 3 niveaux de prestations de soins selon la structure qui le dispense (CHU, CHR, CHP, centre de référence, centre de santé et équipe mobile). Les attributions de chaque entité sont fixées.
- la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique au niveau de sept sites localisés à Ben Msick, Salé, Kénitra, Fès, Safi, Béni Mellal et Oujda). En vue de son extension à d'autres sites, le ministère veille toujours à l'application de référentiels validés par la Fédération Internationale du Diabète, à la formation du personnel, à la disponibilité des supports d'éducation et à l'organisation des séances d'éducation.

Aussi en projet de partenariat avec les laboratoires Lilly, le ministère appuis l'élaboration d'un référentiel thématique destiné aux professionnels de santé. Ce document rappellera les généralités sur le diabète, les mesures hygiéno-diététiques, les traitements médicaux, le suivi, le contrôle et les complications du diabète.

Axe 3 : mise en place d'un plan de communication sur le diabète en partenariat avec l'ANAM et la CNOPS. La convention établie a permis l'élaboration et la diffusion de capsules d'information et de sensibilisation de la population générale sur le diabète et ses complications, l'organisations de campagnes d'information sur le mode de vie sain au niveau national et provincial et l'exécution d'un plan de communication au profit des Mourchidines et Mourchidates pour information de la population au niveau des mosquées.

Axe 4: mise en place d'un système de suivi et d'évaluation portant sur le nombre de personnes à haut risque dépistées, le nombre de patients pris en charge par le MS et le pourcentage des complications notifiées. La mise en place de supports de collecte de données au niveau de chaque ESSB est en cours de réalisation. Le dispositif tient au

registre de notification des diabétiques, au registre de gestion des antidiabétiques, au dossier du diabétique, à la fiche de RCR et aux rapports d'activités.

Axe 5 : développement d'une stratégie de partenariat à l'échelle nationale, régionale et provinciale avec les firmes pharmaceutiques, les fédérations et les associations thématiques. Ce volet a permis entre autre, la subvention des associations œuvrant en matière de diabète notamment celles travaillant avec les personnes indigentes.

V.2. 3. Politique médicamenteuses

V.2.3.1. Dispositif de régulation thérapeutique

La production et la diffusion des protocoles thérapeutiques constituent une mesure de normalisation très bénéfique aux patients, très utile aux professionnels et très facilitatrice pour les gestionnaires et l'organe de régulation [411]. Dans ce sens, le Ministère de la Santé a signé une convention de partenariat avec l'ANAM, le Conseil National de l'Ordre National des Médecins et la Société Marocaine des Sciences Médicales représentant 45 sociétés médicale savantes. L'objet de cette convention est l'élaboration et la diffusion des référentiels de bonnes pratiques médicales concernant plus d'une trentaine de pathologies [172]. Ces derniers permettront, outre l'harmonisation des pratiques médicales, une maîtrise médicalisée des dépenses des assurances maladie. Ils permettront également de disposer de guides optimisés pour la prise en charge des assurés dans le cadre des régimes AMO et RAMED, garantissant la qualité des prestations requises par l'état de santé des personnes couvertes.

Concernant l'état d'avancement de l'élaboration de telles recommandations, six protocoles thérapeutiques, y compris ceux abordant le diabète de type 2, l'insuffisance rénale aigue et l'insuffisance rénale chronique terminale, sont validés et approuvés [171]. Ces documents sont diffusés à une large échelle auprès de la communauté médicale, des institutions concernées et des intervenants dans le domaine de la santé.

V.2.3.2. Révision des prix des antidiabétiques

Le droit à la santé, exigé par la constitution 2011, suppose pouvoir accéder en temps opportun à des soins acceptables, abordables et de qualité appropriée ; ainsi qu'à des

médicaments avec un prix juste et raisonnable. L'amélioration de l'accès aux anti-hyperglycémiants notamment par la régulation de leurs prix fait partie des objectifs de la politique pharmaceutique du Royaume qui rentre dans le cadre de sa politique nationale de santé.

Dans son message royal adressé aux participants à la 2ème Conférence Nationale sur la Santé tenue à Marrakech du 1er au 3 juillet 2013, Sa Majesté le Roi Mohammed VI , a bien souligné l'importance que revêt l'accès aux médicaments pour la population marocaine en exhortant le gouvernement à entreprendre les mesures nécessaires pour réviser leurs prix à travers une mise à jour du cadre législatif y afférent [412].

Suite à ces orientations, le Maroc a procédé depuis 2014, à la réduction des prix d'environ 2000 médicaments, faisant profiter les diabétiques d'une baisse non négligeables sur environ 30 médicaments hypoglycémiants [413,414]. L'autorisation de commercialisation de nouveaux antidiabétiques génériques a enrichi l'officine marocaine tout en limitant les risques de rupture des stocks de princeps. Le barème de remboursement des médicaments appliqué par l'ANAM est désormais basé sur le prix du générique.

Toutefois, dans le but de renforcer la sécurité d'utilisation des médicaments dans l'intérêt des patients, mais aussi pour éviter des dépenses ayant un impact significatif pour l'assurance maladie, une commission de transparence affiliée à l'ANAM est souvent sollicitée pour donner son avis sur les médicaments prescrits hors indications de leurs AMM ou n'ayant pas d'AMM au Maroc. A titre indicatif, cette commission a dû proposer en 2014, le retrait de la liste des médicaments admis au remboursement, 32 antidiabétiques oraux appartenant à 6 classes pharmaceutiques, en raison de l'insuffisance de leur Service Médical Rendu [411].

Par ailleurs, et en application des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé-2014, le Maroc a abandonné la commercialisation de l'insuline animale au profit d'une liste d'insuline biogénétique humaine très variée et alignée sur les standards internationaux [415].

V.2. 4. Régimes de couverture sanitaire

Le chantier de réforme la Couverture Médicale de Base concerne directement les diabétiques de type 2. Ces derniers, sans une couverture médicale, ne peuvent supporter le coût d'une maladie chronique et coûteuse. Les dépenses grandissantes engendrées par ses complications limitent leurs observances thérapeutiques ce qui pèserait lourd aussi bien sur la qualité de vie des patients, que sur la dépense publique.

De ce fait, la généralisation du Régime d'Assistance Médicale (RAMED) lancée par Sa Majesté le Roi Mohammed VI le 13 mars 2012, puis la mise en œuvre de la Couverture Médicale de Base des étudiants (AME) [416, 417], et aussi l'approbation début janvier 2016 au Conseil du Gouvernement du projet de loi n°98-15 relatif à l'Assurance Maladie des indépendants (AMI), conformément aux dispositions de la loi 65-00, constituent le socle d'une Couverture Médicale Universelle au Maroc [411]. En effet, avec ces engagements, le Maroc assure actuellement, une Couverture Médicale de Base à 62% de sa population, et il espère, avec la mise en œuvre de l'AMI, dépasser 90% de population couverte à l'horizon 2020, afin d'atteindre la Couverture Sanitaire Universelle comme l'ont recommandée l'Organisation Mondiale de la Santé en 2005 et les Nations Unies en 2012 [412].

V.2. 5. Action de coopération internationale

En matière de coopération avec les organismes internationaux pour la prévention et le contrôle des maladies non transmissibles en général, et le diabète en particulier, le Ministère de la Santé bénéficie de l'appui de l'OMS dans le cadre de la biennie 2014-2015 et l'appui de l'Union Européenne et de la Banque Mondiale dans le cadre du Programme Santé II. Les interventions de ces organismes internationaux s'inscrivent dans la continuité par rapport à leurs interventions antérieures notamment en matière [6] :

- d'élaboration et mise en œuvre d'un plan d'action multisectoriel de prévention des maladies non transmissibles (Diabète, Cancers, Maladies cardio-vasculaires)
- de réalisation d'une enquête nationale sur les facteurs de risque cardio-vasculaires
- de mise en place d'un système d'information intégré Diabète-HTA

- d'optimisation de la prise en charge des maladies non transmissibles au niveau des établissements des soins de santé primaires
- d'amélioration des compétences des ressources humaines et leur gestion

La coopération internationale offre aussi l'opportunité aux organismes marocains à renforcer, sur une base de réciprocité et de partenariat, la collaboration entre institutions en matière d'échange d'expertise et de formation dans les domaines d'intérêts mutuel. Dans ce cadre l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie a signé le jeudi 15 octobre 2015 à Bruxelles, un accord cadre de collaboration en matière de Couverture Médicale de Base avec l'Institut National de l'Assurance Maladie et Invalidité (INAMI) de Belgique. Cet accord, qui renouvelle celui signé en 2007, vise à la mise en place de mécanismes novateurs et un échange de bonnes pratiques notamment en ce qui concerne la normalisation, la maîtrise médicalisée des dépenses, le système d'information, la prévention, la gestion du risque maladie, le pilotage des régimes de Couverture Médicale et le perfectionnement des compétences du personnel œuvrant dans le domaine de la régulation de la Couverture Médicale [412].

Aussi, l'implication de la ligue Marocaine de lutte contre le diabète (LMLCD), de la Société Marocaine d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition (SMEDIAN) et des autres sociétés savantes dans des activités internationales sont très estimées. La participation de deux parlementaires marocains à la réunion des parlementaires du monde entier organisée par la FID témoigne de l'excellence des relations qui lient la LMLCD à cette instance internationale. L'objectif de cette réunion étant d'impliquer les parlementaires dans leur pays respectifs à œuvrer pour l'adoption de textes de loi et de mesures concrètes visant à renforcer la lutte contre le diabète et notamment en matière de politique de prévention [418].

La coopération internationale vise donc à soutenir la traduction concrète des engagements politiques et des priorités définis par un ensemble de plans stratégiques dont l'élaboration a été faite en collaboration avec l'OMS selon une approche participative et consensuelle [412]. Il serait souhaitable que cette coopération s'élargisse à d'autres instances œuvrant dans le domaine du diabète [6].

CONCLUSION

Le diabète de type 2, qui représente environ 90 % des cas de diabète dans le monde, est l'un des principaux défis du 21ème siècle en termes de santé et de développement. Il est prévu qu'une personne sur dix sera atteinte de diabète d'ici 2040. Il s'agit d'une maladie métabolique qui se traduit par une hyperglycémie chronique, porteuse à terme de complications micro et macro vasculaires sévères et invalidantes. Chaque année, pas moins de cinq millions de personnes meurent du diabète, et quelque dix millions d'autres souffrent d'handicaps et de complications potentiellement mortelles (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, cécité ou amputation). Le diabète de type 2 a également des conséquences néfastes sur certaines maladies infectieuses, sur d'autres maladies non transmissibles (MNT) et sur la santé mentale.

Lutter contre le diabète de type 2 est un vrai chantier de la vie. C'est une lutte de longue haleine, qui tient beaucoup à l'innovation thérapeutique, à la solidarité et à l'espoir. Le fardeau du diabète de type 2 est considérable, aussi bien sur les malades, les professionnels que sur le système de santé. Les statistiques montrent que les diabétiques recourent davantage que les non diabétiques aux soins hospitaliers, avec des durées de séjour plus longues, qu'ils consultent plus souvent un médecin et sont plus souvent placés dans une institution pour personnes âgées. Cette surconsommation de services de santé occasionne des dépenses qui se chiffrent en centaines de milliards de dollars à l'échelle mondiale. Les coûts qu'il faudra assumer toute la vie par les familles font, de plus en plus, glisser des foyers à bas revenus dans la pauvreté en raison des pertes de revenus provoquées par le diabète et les soins de santé.

La prévention du diabète et de ses complications est possible. Il existe des interventions abordables et à l'efficacité avérée. Pourtant, le diabète continue de tuer et d'invalider. La pathologie requiert donc, un engagement en faveur de solutions à long terme et d'interventions immédiates dans divers secteurs, environnements et cultures. Sachant que beaucoup de diabétiques ou personnes à risques (prédisposées) peuvent être pris en charge convenablement s'ils sont identifiées ou diagnostiquées à temps, le diabète peut être en fait évité ou au moins retardé, en améliorant l'hygiène de vie du citoyen.

Par ailleurs, ce constat étant commun à la majorité des pays, l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté en 2013 une résolution recommandant à tous les états membres de renforcer les actions de lutte contre le diabète à travers des programmes multisectoriels et poly-disciplinaires permettant de prendre les mesures pour réduire les facteurs de risque des maladies non transmissibles et les déterminants sociaux sous-jacents en mettant en œuvre des interventions et des mesures propres à créer des environnements favorables à la santé. La FID, quant à elle, appelle les gouvernements à cibler les facteurs de risque et à adopter des politiques fiscales sur les aliments néfastes à la santé. Les revenus générés seraient utilisés pour améliorer la prévention du diabète de type 2 et les soins pour toutes les personnes atteintes de diabète et à risque.

L'amélioration de la lutte contre le diabète est donc devenue un enjeu majeur pour tous : pouvoirs publics, secteur privé, ONG, associations professionnelles, etc. Tous doivent contribuer à la mise en œuvre de la stratégie mondiale de lutte contre le diabète, qui a pour but de réduire l'incidence, la mortalité et les facteurs de risque de cette maladie, et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille.

La situation au Maroc est aussi problématique. Le Maroc vit une transition épidémiologique liée la coexistence de maladies infectieuses et d'affections chroniques. Pendant que la prévalence des maladies infectieuses et de la malnutrition est en déclin progressif, la prévalence des maladies non transmissibles (diabète, maladies cardio-vasculaires, …) augmente. Il y a environ 50 000 nouveaux cas de diabète chaque année. Le coût de prise en charge de la pathologie reste élevé et la situation est d'autant plus préoccupante que plus des deux tiers de la population n'ont encore pas de couverture médicale. Les résultats des études d'impact de la charge liée aux soins du diabète et ses complications démontrent la lourdeur du fardeau assumé par les ménages. Cette situation devrait s'améliorer avec l'entrée en vigueur de la couverture médicale universelle approuvée début Janvier 2016 au conseil du gouvernement. La prévention serait aussi l'approche la plus efficace en santé publique et économiquement la plus efficiente pour une lutte à long terme.

RESUMES

RESUME

Titre : Prise en charge et traitement du diabète de type 2.
Auteur : Hajar ROMLI.

MOTS CLÉS : Diabète de type 2, Insulinorésistance, Prise en charge, Antidiabétiques.

Le diabète de type 2 est une maladie bien ancienne et qui continue à progresser. Il s'agit d'une maladie métabolique qui se traduit par une hyperglycémie chronique, porteuse à terme de complications micro et macro vasculaires sévères et invalidantes. L'hyperglycémie est due à une réduction du captage du glucose et à une production glucosée hépatique excessive et progressive, liées à une diminution de l'insulinosensibilité et/ou de l'insulinosécrétion. Le vieillissement des populations, ainsi que les tendances des sociétés à adopter des modes de vies mal sains, déterminent les taux d'incidences.

L'évolution exponentielle de la maladie et de ses complications irréversibles impose aux pays des coûts humains, sociaux et économiques exorbitants, quel que soit leur niveau de développement. C'est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle, touchant toutes les classes sociales, et dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire.

Durant ces trois dernières décennies, des avancées scientifiques ont contribué à l'amélioration globale de l'équilibre glycémique des diabétiques de type 2. Le développement de nouvelles recommandations diagnostiques, pharmacologiques et éducatives ont conduit à renforcer l'arsenal thérapeutique. La progression des recommandations pour la recherche d'un mode de vie sain (activités physiques, nutrition, éducation thérapeutique,…) constitue, entre autres, un acte médical de prévention, de soin et d'éducation pour la santé des sédentaires et de ceux porteurs du diabète de type 2.

Les chantiers de recherches scientifiques sont nombreux et diversifiés. Les innovations sont prometteuses et contribuent à l'amélioration des moyens et des techniques de prises en charge des malades.

Au Maroc, la situation est tout aussi problématique bien que le Royaume ait placé la lutte contre le diabète comme priorité inscrite dans la Stratégie Sectorielle Santé 2012-2016.

ABSTRACT

Title : Supported and treatment of type 2 diabetes.
Author : Hajar Romli.
Key words : Type 2 diabetes, insulin resistance, Supported, Anti-diabetic.

Type 2 diabetes is a very ancient disease that continues to grow. It is a metabolic disorder that results in chronic hyperglycemia, carrier in term severe and disabling micro- and macrovascular complications. Hyperglycemia is due to a reduction of glucose uptake, and excessive hepatic glucose output and progressive, associated with a decrease in insulin sensitivity and / or insulin secretion. Ageing populations and trends of societys to adopts modes of lives non health, determine incidence rates.

The exponential development of the disease and its irreversible complications impose on countries humanly, socialy and economicaly exorbitant price, whatever their level of development. It is a chronic, insidious, multifactorial, Affect all social classes, and whose requires a multidisciplinary collaboration.

Over the past three decades, scientific advances have contributed to the overall improvement in glycemic control of type 2 diabetes The development of new diagnostic, pharmacological and educative recommendations have strengthened the therapeutic arsenal. The progress in the recommendations to research on healthy lifestyle (physical activity, nutrition, therapeutic education ...) is, among others, a medical act of prevention, care and education for the health of sedentary and holders of type 2 diabetes.

Scientific research areas are numerous and diverse. Innovations are promising and contribute to improving the means and the techniques of supported of sick people.

In Morocco, the situation is equally problematic so that the Kingdom places the fight against diabetes a priority enshrined in the Health Sector Strategy 2012-2016.

ملخص

العنوان: رعاية وعلاج داء السكري نوع 2
الكاتبة: هاجر الروملي
الكلمات الرئيسية: مرض السكري نوع 2، مقاومة الأنسولين، الرعاية، مكافحة السكري

داء السكري نوع 2 مرض قديم جدا ولا يزال يتكاثر. هو اضطراب استقلابي يودي إلى ارتفاع مزمن في نسبة السكر بالدم، ويتطور تدريجيا إلى مضاعفات جد خطيرة وعجزية على مستوى الأوعية المتناهية الصغر و الغليظة. ارتفاع نسبة السكر ينتج عن الحد من امتصاص الجلوكوز، وكدا الإفراط في إنتاجه على مستوى الكبد و دلك بوتيرة متصاعدة، تزامنا مع انخفاض في حساسية و/ أو إفراز الأنسولين. و من بين العوامل التي تحدد معدلات الإصابة، شيخوخة السكان وتوجه المجتمعات نحو اعتماد نمط غدائي غير صحي.

التعاظم الأسي للمرض و كدا مضاعفاته الغير القابلة للعكس، يكبد الدول بغض النظر عن مستوى تقدمها، ثمنا بشريا واجتماعيا و اقتصاديا باهظا. هو مرض مزمن، غادر و متعدد الأسباب و يمس جميع الطبقات الاجتماعية، بحيث يتطلب رعاية متعددة الاختصاصات.

و على مدى العقود الثلاثة الماضية، ساهم التقدم العلمي في التحسن العام لمراقبة نسبة السكر في دم مرضى السكري من النوع 2. ثم وضع توصيات جديدة للتشخيص، والصيدلة و التكوين عززت كلها الترسانة العلاجية. كذلك تقدم التوصيات من أجل البحث عن نمط حياة صحي (نشاط بدني، تغذية، تعليم علاجي، ...) هو، من بين أمور أخرى، عمل طبي يرجى منه الوقاية، و الرعاية و التكوين الصحي لكثيري الجلوس و لأولئك المرضى.

مجالات البحث العلمي عديدة ومتنوعة. و الابتكارات واعدة وتسهم في تحسين وسائل وتقنيات رعاية المرضى.

بالمغرب، الوضع صعب أيضا علما أن المملكة تضع مكافحة مرض السكري أولوية كما هو منصوص عليه في الإستراتجية القطاعية للصحة 2012 - 2016.

ANNEXES

Annexe 1 : classification étiologique du diabète sucré selon l'ADA [14,15].

Groupe	Caractéristiques
Diabète sucré de type 1	a. auto-immun (secondaire à la destruction auto-immune des cellules bêta des ilots de Langerhans, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue. b. idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto-immun)
Diabète sucré de type 2	a. insulinorésistance associée à une carence insulinique, ou anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulinorésistance. b. commence en général après 40 ans, plus souvent associé à un surpoids et à une répartition abdominale des graisses et à une forte hérédité familiale, de type polygénique.
Diabète gestationnel	a. causée par des défauts fonctionnels similaires à ceux du diabète de type 2 ; b. diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse ; après l'accouchement régresse habituellement; peut réapparaître après de nombreuses années avec les caractéristiques du diabète de type 2. c. chez l'enfant, il existe un risque accru d'obésité et de diabète de type 2.

Annexe 1 : Classification étiologique du diabète sucré selon l'ADA [14,15].
(suite 1)

Groupe	Caractéristiques
Types spécifiques de diabète	**Défaut génétique de la fonction des cellules β** (Maturity Diabetes of the Young: MODY). Actuellement, onze défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY : MODY 1: défaut de l'Hepatocyte nuclear factor 4α (HNF-4α), chromosomes 20; MODY 2: défaut de la glucosinase, chromosomes 7 ; MODY 3: défaut de l'HNF-1α, chromosomes 12 ; MODY 4: défaut de l'IPT-1 (Insulin Promoter Factor-1), chromosomes 13 ; MODY 5: défaut de l'HNF-1α, chromosomes 17, diabète mitochondrial ; MODY 6: défaut du NeuroD1, chromosomes 2 ; MODY 7: défaut du KLF11, chromosomes 2 ; MODY 8: défaut du CLL, chromosomes 9; MODY 9: défaut du PAX4, chromosomes 7 ; MODY 10: défaut de l'INS, chromosomes 11; MODY 11: défaut du BLK, chromosomes 8; ADN des mitochondries ; Diabète néonatal permanent ; Diabète néonatal transitoire ; Autres

Annexe 1 : Classification étiologique du diabète sucré selon l'ADA [14,15].
(suite 2)

Groupe	Caractéristiques
Types spécifiques de diabète	b. **Défaut génétique dans l'action de l'insuline** (résistance à l'insuline de type A, Lepréchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall: défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipo-atrophique, autres) c. **Maladies du pancréas exocrine** (pancréatite, néoplasie, hémochromatose, pancréatopathie fibro-calculeuse, traimatisme/pancréatectomie, fibrose kystique, autres) d. **Endocrinopathies** (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, syndrome de Conn, aldostéronome, glucagonome, hyperthyroidie, somatostatinome, autres) e. **Induit par les médicaments** (stéroïdes, pentamidine, acide nicotinique, diazoxyde, thiazides, interféron alpha, antipsychotiques atypiques, antagonistes bêta-adrénergiques, phénytoine, glucocotocoides, traitement antirétroviral hautement actif, inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase « statines », hormones thyroidienne, Vacor (rodentticide), autres) f. **Infections** (rougeole congénitale, Coxsackie, cytomégalovirus) g. **Formes rares de diabète immunogène** (syndrome de Stiff-Man « homme rapide », anticorps anti-récepteurs à l'insuline, autres) h. **Autres syndromes génétiques associés au diabète** (Syndrome de down « trisomie 21 », syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, Ataxie de Friedreich, chorée de Huntington, Syndrome de Laurence Moon Bardet, porphyrie, Syndrome Prader Willi, Syndrome de Wolfman, autres)

Annexe 2 : exemples de complications aiguës du diabète de type 2 [36,123,125].

Type de la pathologie	Facteurs de prédiction et/ou examens diagnostiques
Acidocétose (*diabète de type 1 : 2/3; diabète de type 2 : 1/3*)	• constatation d'une cétonurie • cétonémie ≥ 0,6 mmol/L • Recherche de l'acétone si glycémie capillaire > 2,40 g/L • circonstances à risques (grossesse, stress grave, infection, traitement cortisonique…) • signes évocateurs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, troubles respiratoires…)
Hypoglycémie iatrogènes	• hypoglycémie : <0,60 g/L (3,3 mmol/L) ; • signes neurovégétatives révélateurs (sueurs, flush, sensation de faim tremblement, …) • signes d'une neuroglucopénie révélateurs (céphalées, diplopie, troubles du comportement, convulsions, coma…) • posologies en insulino-sécrétagogues puissants (sulfamides et glinides) • alcoolisme (inhibition de la néogluco-genèse hépatique) • médicaments amplificateurs des hypoglycémies (β-bloquant, antinflammatoire non stéroïdien, antimycotique, antalgique) • bilan neurologique (EEG, imagerie du cerveau, exploration des carotides)
Coma hyperosmolaire	• négligence de la surveillance des hyperglycémies • état sévère d'hydratation (vomissements, diarrhée, mucite, canicule…) • erreur thérapeutique (diurétiques, corticoïdes, …)
Acide lactique (*accumulation des lactates*)	• Lactates > 6 mmol/L • trou anionique important • glycémie modérément élevée • insuffisance rénale • signes révélateurs (polypnée, oligurie, hypotension, somnolence, coma, …)

Annexe 3: exemples de complications micro-vasculaires chroniques du diabète de type 2 [36,37,133].

Type de la pathologie	Facteurs de prédiction et/ou examens diagnostiques
Atteintes oculaire baisse de l'acuité visuelle ou cécité en fonction du : - stade évolutif de la rétinopathie diabétique et son degré d'association aux oedèmes maculaires ; - stade évolutif de la maculopathie diabétique	• Examen du fond de l'œil à la découverte du diabète ; • Angiofluorographie rétinienne dès les premiers signes de rétinopathie diabétique ; • Échographie en mode B ; • OCT (optical coherence tomography)
Néphropathie (aboutissement à une insuffisance rénale patente ou terminale)	• microalbuminurie >30 mg/jour ; • élévation de la créatininémie (baisse du débit de filtration glomérulaire) ; diminution de la clairance créatinine ; • élévation de la pression artérielle ; • rétinopathie >10 ans
Neuropathie périphérique (*) **:** ✓ Polyneuropathie sensitivo-motrice ; ✓ neuropathie focale et multifocales : **Dysautonomie** (atteinte du système nerveux végétatif) : ✓ perte de libido et disfonctionnement érectile ; ✓ troubles mictionnels; ✓ troubles digestifs ; ✓ hypotension orthostatique ; ✓ diminution de l'espérance de vie ; ✓ autres	Selon le type de la pathologie : • Paresthésies ; • douleurs (brûlures ou crampes) ; • diminution de la force musculaire (à évaluer) ; • réflexes ostéotendineux (à évaluer) ; • électroneuromyographie : • tension orthostatique (à évaluer) ; • biopsie nerveuse (acte hospitalier) ; • autres dépistages et examens.

** : La neuropathie diabétique est une complication que l'on classe au sein des microangiopathies même si les mécanismes ne sont pas exclusivement microvasculaires* [36].

Annexe 4 : exemples de complications macro-vasculaires, trophiques et inflammatoires chroniques du diabète de type 2 [36,37,138].

Nature de la pathologie	**Type de la pathologie**	**Facteurs de prédiction et/ou examens diagnostiques**
Atteintes macrovasculaires	• **Coronaropathie** • **Insuffisance cardiaque** • **Cardiomyo-pathie métabolique** • **Valvulopathie.** • **Atteintes vasculaires** • **Infarctus myocardique** • **Hypertension artérielle** • **Accident vasculaire cérébral ou paralysie**,	• facteurs de risque (HTA, LDL, tabac, hérédité, hypertension, obésité) ; • signes prédicteurs de coronaropathie silencieuse (dysfonction érectile, …) • complications microvasculaires évoluées ; • score calcique élevé (constaté sur un scanner cardiaque) ; • athérosclérose ; • traitements favorisant la rétention hydrosodée (glitazone et insuline) ; • médicaments à activité anorexigène (benfluorex) ; • Autres investigations.
Troubles trophiques	**Le « pied » diabétique**	• insuffisance du coussinet plantaire ; • facteurs de risques (tabagisme, néphropathie, neuropathie, artériopathie, ulcération, …) ; • infection multimicrobiennes, …)
Syndrome inflammatoire	**Parodontopathie et infections buccales**	• candidose buccale ; • troubles de cicatrisation buccale : • xérostomie ; • autres

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

[4] Agence Nationale de l'Assurance Maladie. Rapport Annuel Global de l'Assurance Maladie Obligatoire au titre de l'année 2013. Rabat, Maroc: ANAM; 2014.

[5] Ministère de la santé du Royaume du Maroc. Santé en chiffres 2013. Rabat, Maroc: MS; 2014.

[6] Mouzouni FZ. Lutte contre le diabète et coopération avec les organismes internationaux: bilan et perspectives. Communication présentée au Colloque international sur le diabète et la nutrition; 29-30 May 2015; Marakech, Maroc: LMLCD; p.73.

[9] Observatoire Régional de la santé Réunion. Le diabète. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015.

[10] Haute Autorité de Santé. Guide de parcours de soins: Diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

[12] World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Geneve : WHO; 2011:26p.

[13] Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine 1998; 15:539-553.

[14] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35 (Suppl 1):64-71.

[15] Goldenberg R, Punthakee Z. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):369-372.

[16] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, et al. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2010. ISBN-NET:978-2-11-099452-3.

[17] Monnier L, Colette C. L'insulothérapie dans le diabète de type 2. Paris: Ensevier Masson; 2014. ISBN : 978-2-294-74099-2.

[18] Association Française des Diabétiques. Les 90 ans de la découverte de l'insuline. Paris: AFD; 2012: 6p.

[20] Kenneth S, Polonsky MD. The Past 200 Years in Diabetes. N Engl J Med 2012;367:1332-1340.

[23] Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. Med Mal Metab 2015;9(2):186-197.

[24] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.

[26] Dufaitre-Patouraux L, Vague P, Lassmann-Vague V. Technologie et fiabilité de l'autosurveillance glycémique : historique et état actuel. Diabetes Metab 2003;29:7-14.

[27] Panagiotopoulos C, Riddell MC, Sellers EAC. Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):542-547.

[28] Theintz G. De l'obésité au diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent. Rev Med Suisse 2005;1:477-480.

[29] Robert JJ. Diabète de l'enfant et de l'adolescent. In: Diabétologie. 2e éd. Paris: Elvesier Masson; 2014:335-351.

[30] Fagot-Campagna A. L'apparition du diabète de type 2 chez l'enfant et ses implications en santé publique. BEH 2002;20-21:90.

[31] Fagot A, Narayan KMK. Type 2 diabetes in children Exemplifies the growing problem of chronic diseases. BMJ 2001;322:377-378.

[32] American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 2000;23:381-389.

[33] Levy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M, Institut de Veille Sanitaire. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Saint-Maurice, France: IVS;2007.

[34] Shazhan A, Dean H J, Panagiotopoulos C, et al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: A prospective national surveillance study. Diabetes Care 2010;33(4):786-791.

[35] Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. Clin Pediatr 1998;37:111-115.

[36] Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. Endocrinology, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Paris, france: Masson; 2014. ISBN:9782294715846.

[37] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):93p.

[38] Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al. Search for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the search for Diabetes In Youth study. Diabetes Care 2014;37:402-408.

[40] Alharbi T J, Constantino M I, Molyneaux L, et al. Ethnic specific differences in survival of patients with type 2 diabetes: Analysis of data collected from an

Australian multi-ethnic cohort over a 25 year period. Diabetes Res Clini Pract 2015;107:130-138.

[41] Romon I, Jougla E, Weill A, et al. Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine. BEH 2009;42-43:469-472.

[42] Fontbonne A. Epidémiologies des états diabétiques. In : Diabétologie. 2e éd. Paris: Elvesier Masson; 2014. ISBN:9782294739545.

[43] Ralph H, Hruban MD, Robb E, et al. The Pancreas. Chapter 19. In: Kuinar V, Collins T, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 7e éd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 939- 954. ISBN 0-8089-2302-1.

[44] Mcphee SJ, Ganong WF. Pathophysiology of disease an introduction to clinical medicine. 5e éd. New York: LANGE Medical Books; 2006. ISBN:0-07 110523-9.

[45] Haute Autorité de Santé française. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Saint-Denis La Plaine HAS; 2014.

[46] Agostini S, Garçon S, Durieux O, et al. Aspects du pancréas normal. Variantes et malformations. J Radiol 2005;86:719-732.

[47] National Institute of Diabetes and digestive and kidney diseases. Insulin Resistance and Prediabetes. National Diabetes Information Clearinghouse No. 14–4893. Bethesda, Etats-Unis: NIH. 2014.

[48] Portha B. Insuline : de la production au mode d'action. In Cano N, Barnoud D, Schneider SM et al [Dir]: Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 3e éd. Paris: Springer; 2007:161-164.

[49] Portha B. Signalisation intracellulaire et exocytose de l'insuline. Med Ther Endocrinol 2000;2:37-46.

[51] Scheen AJ, Luyckx FH. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) revisitée: 2e partie: Indices d'insulinosécrétion, d'insulinosensibilité et de disposition orale. Med Mal Metab 2010;4(6):684-690.

[52] Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Med Mal Metab 2015;9(Suppl l):10-16.

[53] Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). Foie-Voies biliaires. In: Beaugerie L, Sokol H (editors). Les fondamentaux de la pathologie digestive. Paris, France: Elesevier-Masson; 2014. ISBN:9782294731181.

[54] Hartemann A, Grimaldi A. Guide pratique du diabète. 5e éd. Paris, France: Elsevier Masson. 2013; ISBN:9782294714337.

[55] Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or a "frenemy"?. Diabetologia 2010;53:229-233.

[56] Grimaldi A. Traité de diabétologie. 2e éd. Paris, France: Médecine Sciences Llammation; 2009. ISBN 13: 9782257000286. (Traité).

[57] Lefèbvre P. Le rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète. Med Mal Metab 2011;5(2):139-137.

[58] Kalbermatten B, Jaafar J, Jornayvaz FR, et al. Traitement combiné d'insuline et d'analogue du GLP-1 : qu'en attendre ?. Rev Med Suisse 2014;10:1235-1240.

[59] Novartis. SANDOSTATINMD, SANDOSTATINMD LARMD, Octapeptide synthétique analogue de la somatostatine. Monographie de produit n° 171147. Dorval, Québec: Novartis Pharma Canada inc; 2014.

[60] Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. Diabetologia 2013;56:965-972.

[61] Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitu. Am J Cardiol 2002;90(5A):3G-10G.

[62] Capeau J, Bastard JP, Vigouroux C. Syndrome métabolique et insulinorésistance: physiopathologie. MT Cardio 2006;2(2):155-164.

[63] Zierath J.R., Livingston J.N., Thörne A., Bolinder J., Reynisdottir S., Lönnqvist F., Arner P. «Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. Diabetologia 1998;41(11):1343-1354.

[64] Larsen S, Skaaby S, Helge JW, et al. Effects of exercise training on mitochondrial function in patients with type 2 diabetes. World J Diabetes 2014;5(4):482-492.

[65] Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. Endocrinologie-Nutrition. 2007. EMC Endocrinol Nutr 2007;4(3):1-12.

[66] Kahn SE. The importance of β-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4047-4048.

[67] Société Francophone du Diabète. Marqueurs génétiques du diabète de type 2 : quel impact métabolique ?. Med Mal Metab 2015;9(Hors-série 1):29-30.

[68] Rabasa-Lhoret R, Laville M. Physiopathologie des obésités et du diabète de type 2. Enc Med Chir 2003.506-516.

[69] Portha B. Anomalies programmées de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2: le paradigme du rat GK. Med Sci 2003;19 :1-7.

[71] Girardin C, Schwitzgebel V. Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse 2007;3:1001-1005.

[72] Lo SS, Tun RY, Hawa M, et al. Studies of diabetic twins. Diabetes Metab Rev 1991;7:223-238.

[73] Newman B, Selby JV, King MC, et al. Concordance for type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus in male twins. Diabetologia 1987;30:763-768.

[74] Buysschaert M. Diabétologie clinique. 4e éd. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck et Larcier; 2011. ISBN:978-2-8041-6636-6.

[75] Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdittir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 2006;38:320-323.

[76] Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Rev Med interne 2003;24:730–737.

[77] Pan XR, Li GW, HuYH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. Diabetes Care 1997;20:537-544.

[78] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.

[82] Hsu WC, Araneta RMG, Kanaya AM, et al. BMI Cut Points to Identify At-Risk Asian Americans for Type 2 Diabetes Screening. Diabetes Care 2015;38:150-158.

[83] Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2000;106:473–481.

[84] Shulman G I. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000;106:171-176.

[85] Kahn CR. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. Diabetes 1994;43:1066-1084.

[86] Gunawardana SC. Benefits of healthy adipose tissue in the treatment of diabetes. World J Diabetes 2014;5(4): 420-430.

[87] Bãcanu EV, Lixandru D, Serafinceanu C. The Association Between Adipokines, insulin resistance markers and microalbuminuria in obese Type 2 diabetic patients. Acta Endocrinol 2014;X(2):228-237.

[88] Martinerie C, Marchal PO, Antoine B, et al. NOV/CCN3 : une nouvelle adipokine impliquée dans l'insulino-resistance associée à l'obésité?. Ann Endocrinol 2014; 75(5-6):280.

[89] Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, et al. Gene-Lifestyle Interaction and Type 2 Diabetes: The EPIC InterAct Case-Cohort Study. PLOS Med 2014;11(5):14p.

[90] Wipfli H, Samet JM. Global economic and health benefits of tobacco control: part1. Clin Pharmacol Ther 2009;86:263-271.

[91] Wei X, Meng E, Yu S. A meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2015;107:9-14.

[92] Hur NW, Kim HC, Nam CM, et al. Smoking cessation and risk of type 2 diabetes mellitus: Korea medical insurance corporation study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14(2):244-249.

[93] Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MIs, et al. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2010;152(1):10-17.

[94] Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci 1999;44(7):1303-1311.

[95] Timón IM, Collantes CS, Galindo AS, Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength?. World J Diabetes 2014;5(4):444-470.

[96] Vérier-Mine O. Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. Revue de la littérature. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2010;39:299-321.

[97] Phipps K, Barker DJP, Hales CN, et al. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. Diabetologia 1993;36: 225-228.

[98] Barker DJ, Hales CN, Fall CHD, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) : Relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993;36:62-67.

[99] Capet F, Debaillie R, Tafforeau J, et al. Centre de Recherche Opérationnelle en Santé Publique. Diabète: Etat des connaissances en Belgique et apport d'éléments pour l'élaboration d'une politique de santé. Bruxelles, Belgique: CROSP; 1999.

[100] Lepercq J, Timsit J, Hauguel-de Mouzon S. Étiopathogénie de la macrosomie fœtale. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2000;29:6-12.

[101] Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can J Cardiol 2013;29:151-167.

[102] Associazione Medici Diabetologi/Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Rome, Italia: AMD/ SID; 2014.

[103] Zimmet P, Alberti G, Shaw J. Nouvelle définition globale du syndrome métabolique: raisonnement et résultats. Diabète Voice 2005;50(3):31-33.

[104] Arsenault P, Cloutier L, Longpré S. Le syndrome métabolique. Précurceur du diabète et de maladies cardiovasculaire. Perspect Infirm 2012; Mai/Juin:30-34.

[106] Holland WW, Stewart S, Masseria C, World Health Organization European Observatory on Health Systems and Policies. Screening in Europe: Policy Brief. Genève: WHO; 2006.

[107] World Health Organization. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. WHO/NMH/MNC/03.1. Geneve: WHO; 2003.

[109] Ekoé SJM, Punthakee Z, Ransom T, et al. Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):373-376.

[110] Hôpitaux Universitaires de Genève. Diabète de type 2 (DMT2). Genève: HUG; 2010.

[111] Maitrejean M, Deom A. Glucose et hémoglobine glyquée (HbA1c): mesure et référence. Fiche technique 21. 2008. Chêne-Bourg, Suisse: Centre CSCQ/OMS; 2008.

[112] Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Objectifs du contrôle de la glycémie. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):394-397.

[113] Trahair LG, Horowitz M, Chinmay S, and al. Impact of gastric emptying to the glycemic and insulinemic responses to a 75-g oral glucose load in older subjects with normal and impaired glucose tolerance. Physiol Rep 2014;2(11):10p.

[114] Marzouk S, Deom A, Rossier MF. Fructosamine, glucose, HbA1C et glucomètres. Fiche technique 22. 2008. Chêne-Bourg, Suisse: Centre CSCQ/OMS; 2008.

[115] Hare MJL Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. J Intern Med 2012;271:227-236.

[116] Nordin G, Dybkaer R. International Federation Of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division Recommendation for term and measurement unit for “HbA1c”. Clin Chem Lab Med 2007;45:1081-1082.

[117] Berg JP. HbA1c as a diagnostic tool in diabetes mellitus. 2013. Norsk Epidemiolo 2013;23(1):5-8.

[118] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002;40:78-89.

[119] Healy SG, Dungan KM. Monitoring glycemia in diabetes. Med Clin N Am2015;99:35-45.

[120] Haque KMHS S., Siddiqui MR. Clinical Significance of Glycated Hemoglobin (HbA1c). AKMMC J 2013;4(1):3-5.

[121] Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(12):1318-1325. doi:10.1136/ jnnp-2012-304792.

[122] Jolio N. complications et effets of diabetes [Internet]. Lukula: Salutemo (R.D.Congo); c2014 [updated 09 Sépt 2014] <URL>: http://salutemo.com/diabete.html. Consulté le 10 Nov 2015.

[124] Dufey A, Köhler Ballan B, Philippe J. Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse 2013; 9: 1186-1191.

[125] Rosival V (2014) Interesting Development in the Pathophysiology of Diabetic Ketoacidotic Coma. J Diabetes Metab 2014;5(11):455-456. doi:10.4172/2155-6156.1000455.

[126] Jeanrenaud C, Dreyer G. Les coûts directs médicaux du diabète : Une estimation pour le canton de Vaud. Neuchâtel, Suisse: Institut de recherches économiques de l'Université de Neuchâtel; 2012.

[127] Ahsan H. Diabetic retinopathy Biomolecules and multiple pathophysiology. Diabetes et Metabolic Syndrome: Clinical Research et Reviews. Diabetes India 2015; 9: 51-54.

[128] Haute Autorité Sanitaire : Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.

[129] Icks A, Haastert B, Trautner C, et al. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. findings from nationwide insurance data, Germany, 2005-2007. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117(9):500-504. doi: 10.1055/s-0029-1225333.

[130] Maessen DEM, Scheijen JLJM, Gaens KH, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJ, et al. (2014) Higher Plasma Concentrations of the Methylglyoxal Metabolite D-lactate are Independently Associated with Insulin Resistance: The CODAM Study. J Diabetes Metab 2014; 5:457-458. doi:10.4172/2155-6156.1000457.

[131] Pillon F. Diagnostiquer une dysfonction érectile. Actual pharm 2015;546:18-21.

[132] Sagna Y, Guira O, Yaméogo NV, et al. Prévalence et facteurs associés à la dysfonction érectile chez le patient diabétique à Ouagadougou, Burkina Faso. Med Mal Metab 2014;8(5):539-543.

[133] Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. Diabetes Res Clin Pract 2015; 107;157-165.

[134] Dailey G, Wang E. A Review of Cardiovascular Outcomes in the Treatment of People with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther 2014; 5:385-402. doi: 10.1007/s13300-014-0091-x.

[138] Oana A. Velea, Oana A. et al. Diabetes mellitus and periodontal disease - A two way road : Current concepts and future considerations (Literature review). Eur Sci J 2013;9(9):61-79. ISSN:1857-7881(Print)e-ISSN1857-7431.

[140] United Nations. Resolution 61/225-World Diabetes Day adopted by the General Assembly. Sixty-first session. A/RES/61/225. New York, USA: UN; 2006.

[141] Fédération Internationale du Diabète. Réponse de la FID à la consultation de l'OMS portant sur le Plan d'action mondial 2013-2020 pour la prévention et le contrôle des MNT. Brusselles: FID; 2013.

[143] Nations Unies. Résolution 66/288-L'avenir que nous voulons adoptée par l'Assemblée générale. Soixante-sixième session. A/RES/66/288. Rio de Janeiro, Brésil: UN; 2012.

[144] Organisation Mondiale de la Santé. Résolutions et décisions WHA66/2013/REC/1 adoptées par la soixante-sixième assemblée mondiale de la santé. Genève, Suisse: OMS; 2013.

[145] Word Health Organisation. Global action plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020. Geneva, switzerland: WHO; 2013.

[146] Organisation Mondiale de la Santé. Lutte contre les maladies non transmissibles. Soixante-septième Assemblée mondiale de la santé. Rapport du Secrétariat A67/14. Genève, Suisse: OMS; 2014.

[147] Organisation Mondiale de la Santé. Lutte contre les maladies non transmissibles. Soixante-septième Assemblée mondiale de la santé. Rapport du Directeur général A67/14 Add.1. Genève, Suisse: OMS; 2014.

[148] Fédération Internationale du Diabète. Charte internationale des droits et des responsabilités des personnes atteintes du diabète. Bruxelles, Belgique: FID; 2011.

[149] Yamna Fatmi. La Charte Internationale des Droits et Responsabilités des personnes atteintes du diabète: Etat des Lieux. Communication présentée au Colloque international sur le diabète et la nutrition; 29-30 May 2015; Marakech, Maroc: LMLCD; p71.

[150] Organisation Mondiale de la Santé. Cadre global mondial de suivi et cibles mondiales volontaires pour la prévention et la lutte contre les maladies non transmissibles. Genève, Suisse: OMS; 2011.

[151] Bureau Régional de la Méditerranée Orientale de l'Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie de coopération OMS-Maroc 2008-2013. EM/ARD/031/F/R. Genève, Suisse: BRMO/OMS;2009.

[152] Radermecker R. Fondation Mondiale du Diabète : solidarité et accès aux soins pour les plus vulnérables. ABD revue 2013;56(6):7-13.

[155] European Association for the Study of Diabetes. The mission of EASd is to promote excellence in diabetes care through research and education. 51st AnnuAl Meeting. 14-18 Sep 2015. Stokholm, Suède: ESAD;2015.

[157] Pierre Lefebvre: Prise en charge du diabète dans le monde : Réalisations et perspectives. Communication présentée au Colloque international sur le diabète et la nutrition; 29-30 May 2015; Marakech, Maroc: LMLCD; p44.

[161] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabete. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):1-2.

[162] Commissaire à la Santé et au Bien-être. Adopter une approche intégrée de prévention et de gestion des maladies chroniques : recommandations, enjeux et implications. Rapport d'appréciation de la performance du système de santé et de services sociaux. Québec, Canada: CSBE; 2010.

[163] Smith P, Union Europeen. Évaluation de l'efficacité des systèmes de santé. 2014. Rapport de Synthèse KE-BF-14-006-FR-N. Belgique: UE; 2014.

[164] Sambo BH. La stratégie contre le diabète de la Région Afrique de l'OMS : appel à l'action. DiabetesVoice 2007;52(4):35-37.

[165] Americains Diabetes Associassion. Economic costs of diabetes in U.S. in 2007. Diabetes Care 2008;31(3):596-615.

[166] Dall TM, Yang W, Halder P, et al. The Economic Burden of Elevated Blood Glucose Levels in 2012: Diagnosed and Undiagnosed Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus, and Prediabetes. Diabetes Care 2014;37:3172-3179.

[167] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149.

[168] Pichetti S, Sermet C, van der Erf S. La diffusion des nouveaux antidiabétiques : une comparaison internationale. Question d'économie de la santé 2013. 187:8p.

[169] Agence Nationale d' Accréditation et d'évaluation en Santé. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. 2000. Paris, France: ANAES; 2000.

[170] Vallée JP. Manipulation des normes : surdiagnostic - surtraitement - déprescription ? (à propos du diabète de type 2). Med 2015;11(2):55.

[173] Frullani Y. Après la déferlante médiatique, l'accalmie. 2011. Actual Pharm. 50(507):27-33.

[174] Bordas F, Duplay C, Buxeraud J. Ruptures de médicaments : le rôle du DP-Ruptures. Actual pharm 2014;541:35-39.

[175] Ministère de la santé. Arrêté n° 263-2 du 30 rabbi I 1423 (12 Juin 2002) relatif aux stocks de sécurité des médicaments. BO du royaume du Maroc n° 6062 du 18 Juillet 2002.

[176] Faillie JL, Bringer J. Le risque de cancer associé aux médicaments du diabète de type 2 (metformine, sulfonylurées et insulines). Med Mal Metabol 2014;8(4):365-371.

[177] Egli N, Ruiz J. Diabète. Rev Med Suisse 2010;6:100-104.

[178] Egan AG, Blind E, Dunder K. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs - FDA and EMA Assessment. N Engl J Med 2014;370:794-797.

[179] Halimi S. Diabète, cancers et antidiabétiques : plaidoyer pour une évaluation rigoureuse loin des polémiques. Med Mal Metabol 2014; 8(4):357-358.

[180] European Medicines Agency. Products for which the marketing authorisations are recommended for suspension by the CHMP on 22 January. London , UK: EMA; 2015.

[181] Nagati K.: Place de la diététique dans la prise en charge du diabète. Communication présentée au Colloque international sur le diabète et la nutrition; 29-30 May 2015; Marakech, Maroc: LMLCD; pp:63-64.

[182] Colas C. Les enjeux de l'annonce diagnostique en diabétologie. Med Mal Metabol 2014;8(6):636-638.

[183] Malek R.: L'annonce diagnostique du diabète de type 2 en pratique quotidienne. Communication présentée au Colloque international sur le diabète et la nutrition; 29-30 May 2015; Marakech, Maroc: LMLCD; p46.

[184] Levasseur G. A propos de la maladie-du-malade diabÈtique de type 2. Educ Patient Enjeux patient 2004;22(3):66-72.

[185] Wolkenstein P, Consoli S, Roujeau JC, et al. La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale. Ann Dermatol Venereol 2002;129:2S7-2S10.

[186] De-Almeida, SDV. Comment améliorer la compréhension de l'entretien d'annonce de diagnostics médicaux sérieux. 2013. Act 2013;10(2):54-81.

[187] Reach G. Une consultation d'annonce dans le diabète de type 2 ?. Med Mal Metabol 2014;8(3):335-339. Doi : 10.1016/S1957-2557(14)70818-1.

[188] Penfornis A., Le Pape G., Gibelin B., et al. Difficultés rencontrées par les médecins généralistes lors de la communication du diagnostic du diabète de type 2 à leurs patients : résultats de l'enquête IntroDia. Diabetes Metabol 2015;41:24.

[189] Institut National de Prévention et d'éducation pour la Santé. Référentiel de compétences pour coordonner un programme d'ETP. Saint-Denis, France: INPES; 2013.

[190] Regional office for Europe of World Health Organization : Therapeutic Patient Education : Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhague, Danemark: WHO; 1998.

[191] Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. 2015. DSME Support in Diabetes. Diabetes Care 2015;38:1-11. doi: 10.2337/dc15-0730.

[192] Chrétien S. L'éducation thérapeutique du patient : Cadre juridique et réglementaire. Bordeaux, France: Les Etudes Hospitalières;2011; (collection Essentiel). ISBN:9782848741826.

[193] Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003;26:3230-3236.

[194] Absetz P, Valve R, Oldenburg B, et al. Type 2 diabetes prevention in the “real world”: One-year results of the GOAL implementation trial. Diabetes Care 2007;30:2465-2470.

[195] Garcĭa-Pćrez LE, Álvarez M, Dilla T, et al. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther 2013;4:175-194. doi:10.1007/s13300-013-0034-y.

[196] Mense K, Mapatano MA, Mutombo PB, et al. Une étude cas-témoins pour déterminer les facteurs de non-observance du suivi médical chez les patients diabétiques à Kinshasa, en 2010. Pan Afr Méd J 2014;17:258. 8p. doi:10.11604/ pamj. 2014.17.258.2892.

[197] Penformis A. Observance médicamenteuse dans le diabète de type 2: influence des modalités de traitement médicamenteux et conséquence sur son efficacité. Diabetes Metab 2003; 29:3S31-3S37.

[198] Kirk JK, Arcury TA, Ip E, et al. Diabetes symptoms and self-management behaviors in rural older adults. Diabetes Clinical Pract 2015;107:54-60.

[199] Société Francophone du Diabète : Référentiel de bonnes pratiques - Nutrition & Diététique. 2014. Med Mal Metabol 2014;8(Hors-série 1):75p.

[200] Marcy TR, Britton ML, Harrison D. Identification of barriers to appropriate dietary behavior in low-income patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Ther 2011;2(1):9-19.

[202] Duclos M, Gautier JF. Activité physique et diabète de type 2. Med Mal Metabol 2009;3(1):31-38.

[203] Organisation mondiale de la Santé. Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. Genève, Suisse: OMS;2004.

[204] Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus - A randomized controlled trial: The Italian diabetes and Exercise Study (IDES). Arch Intern Med 2010;170:1794-1803.

[205] Llopis PQ, García-Galbis MR. Control glucémico a través del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; revisión sistemática. Nutr Hosp 2015;31(4):1465-1472.

[206] Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes : a meta-analysis. Diabetes Care 2011;34:1228-1237.

[207] Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Complicat 2006;20:216-223.

[208] Ryan AS, Hurlbut DE, Lott ME, et al. Insulin action after resistive training in insulin resistant older men and women. J Am Geriatr Soc 2001;49:247-253.

[209] Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. JAMA 1994;272:1909-1914.

[210] Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:39-41.

[211] Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among dults with diabetes. Diabetes Care 2005;28:799-805.

[212] Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. Arch Intern Med 2003;163:1440-1447.

[213] Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. Arch Intern Med 2005;165:2114-2120.

[214] Ronald J. Sigal, Marni J. et al. Activité physique et diabète. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):403-408.

[215] Lumb A. Diabetes and exercise. Clin Med 2014;14(6):673-676.

[216] Engelke K, Kemmler W, Lauber D, et al. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. Osteoporos Int 2006;17:133-142.

[217] Baum K, Votteler T, Schiab J. Efficiency of vibration exercise for glycemic control in type 2 diabetes patients. Int J Med Sci 2007;4:159-163.

[218] Lee MS, Choi TY, Lim HJ, Ernst E. Tai chi for management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Chin J Integr Med 2011; 17(10):789-793.

[219] Lee MS, Jun JH, Lim HJ, et al. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. Maturitas 2015; 80(1):14-23.

[220] King H, Kriska AM. Prevention of Type II Diabetes by Physical Training. Epidemiological considerations and study methods. Diabetes Care 1992; 15(Suppl 4):1794-1799.

[221] Ekelund U, Ward H, Norat T et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women : the European prospective investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC). Am J Clin Nutr 2015;101:1-9. doi: 10.3945/ajcn.114.100065.

[222] Shuval K. Sedentary behavior, cardiorespiratory fitness, physical activity, and cardiometabolic risk in men: the cooper center longitudinal study. Mayo Clin Proc 2014;89(8):1052-62. doi:10.1016/j.mayocp.2014.04.026.

[223] Kulinski JP. Association between cardiorespiratory fitness and accelerometer-derived physical activity and sedentary time in the general population. Mayo Clin Proc 2014;89(8):1063-1071. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.019.

[224] Eriksen L, Dahl-Petersen I, Haugaard SB, et al. Comparison of the effect of multiple short-duration with single long-duration exercise sessions on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2007;50:2245-2253.

[225] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care 2010;33:147-167.

[226] Riddell MC, Burr J. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: diabetes mellitus and related comorbidities. Appl Physiol Nutr Metab 2011;36(suppl 1): 154-189.

[227] Petrofsky J, Lee H, Trivedi M, et al. The influence of aging and diabetes on heat transfer characteristics of the skin to a rapidly applied heat source. Diabetes Technol Ther 2010;12:1003-1010.

[228] Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 1989;64:617-628.

[229] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Obesity Interventions Delivered in Primary Care for Patients with Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness. Rapid response Report. Ottawa, Canasa: CADTH; 2014.

[230] Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2: Méthode «Recommandations pour la pratique clinique». Saint-Denis La Plaine, France: HAS; 2013.

[231] Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its components : A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individual. JACC 2011; 57(11):1299-1313.

[232] Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24:561-587.

[233] Gruppo di studio “Nutrizione e diabete”; Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica, Associazione Medci Diabetology, Sociéta Italiană di Diabetologia. La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito. Raccomandazioni 2013-2014. Roma, Italia: ADI-AMD-SID; 2014.

[234] Dworatzek PD, Arcudi K. Gougeon R, Nadira Husein, John L. Sievenpiper, Sandra L. Williams: Thérapie nutritionnelle. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013; 37(Suppl 5):409-421.

[235] Gary D. Foster, Holly R. et al. Weight and Metabolic Outcomes After 2 Years on a Low-Carbohydrate Versus Low-Fat Diet: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2010;153(3):147-157.

[236] Organisation mondiale de la Santé. Note d’information sur l’apport de sucres recommandé pour les adultes et les enfants dans la directive de l’OMS WHO/NMH/NHD/15.3. Genève, Suisse: OMS; 2015.

[237] Hamdy O, Horton ES. Protein content in diabetes nutrition plan. Curr Diab Rep 2011;11(2):111-119.

[238] Geneslay A, Derbré S. Place des compléments alimentaires à base de plantes dans le régime amaigrissant. Actual pharm 2014;536:49-53.

[239] Schlienger JL, Monnier L, Colette C. Histoire de l'alimentation méditerranéenne. Med Mal Metabol 2014;8(4):455-462.

[240] Nowotny B, Zahiragic L, Bierwagen A, et al. Low-energy diets differing in fibre, red meat and coffee intake equally improve insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomised feasibility trial. 2015. Diabetologia 2015;58:255–264.

[241] Lydia A. Bazzano, Tian Hu, et al. Effects of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets - A Randomized Trial. Ann Intern Med 2014;161:309-318.

[242] Assal JP, Golay A. Le suivi à long terme des patients chroniques : les nouvelles dimensions du temps thérapeutique. Diabète Educ 2002;12(3):41-45.

[243] Reach G. Insuline et vécu du patient : barrière ou levier ?. Med Mal Metabol 2014;8(4):423-429.

[244] Virally M, Hochberg G, Eschwège E, et al. Enquête Diabasis : perception et vécu du diabète par les patients diabétiques. Med Mal Metabol 2009;3(6):620-623.

[245] Fédération Internationale du Diabète. DAWN2: Evaluer le soutien psycho-social des personnes atteintes de diabète et de leur famille. Diabetes Voice 2013;58(Suppl 2):63p.

[246] Consoli S. Qualité de vie, impact émotionnel et fardeau ressenti par les personnes vivant avec un diabète et leurs proches, dans l'étude DAWN2™. Med Mal Metabol 2013;7(Suppl. 1):17-24.

[247] Halimi S, Reach G. Avoir un diabète et l'aide des autres : les données de DAWN2™ France. Med Mal Metabol 2013;7(Suppl. 1):39-45.

[248] Holt RI, Nicolucci A, Kovacs Burns K, et al. DAWN2™ Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national comparisons on barriers and resources for optimal care-healthcare professional perspective. Diabet Med 2013;30:789-98.

[249] Colas C. Les hypoglycémies, un sujet de préoccupation majeur pour les personnes atteintes de diabète et leur entourage : résultats français de DAWN2™. Med Mal Metabol 2013;7(Suppl. 1):30-33.

[250] Kovacs-Burns K, Nicolucci A, Holt RI, et al. DAWN2™ Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. Diabet Med 2013;30:778-788.

[251] Nicolucci A, K. Burns K, Holt RIG, et al. Research: Educational and Psychological Issues Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. 2013. Diabetes Med 2013;30:767–777.

[252] Holt RIG, Kalra S. A new DAWN: Improving the psychosocial management of diabetes. 2013. Indian J Endocr Metab 2013;7(Suppl 1):95-109.

[253] Kleinebreil L. Les nouvelles technologies au service de l'éducation au diabète. Diabetes Voice 2007;52(Hors série):33-35.

[254] Puricel SG, Ruiz J. Le diabète et l'ère de la télémédecine. Rev Med Suisse 2014;10:1246-1248.

[255] Esmatjes E, Jansa M, Roca D, et al. The Efficiency of Telemedicine to Optimize Metabolic Control in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: Telemed Study. Diabetes technol Therapeutics 2014;16(7):1-7.

[256] Abidi A, editor. Mobil health -A technology road map. Victoria: Australia; 2015. (Springer series in Bio-/Neuroinformatics). ISBN:978-3-319-12816-0.

[257] Wagnild G, MacCart JG, Mitchell S, et al. A telecommunications intervention for frontier patients with diabetes. Telemed J E Health 2008;14:793-800.

[258] Verhoeven F, Tanja-Dijkstra K, Nijland N, et al. Asynchronous and synchronous teleconsultation for diabetes care : A systematic literature review. J Diabetes Sci Technol 2010;4:666-84.

[259] Benhamou PY, Melki V, Boizel R, et al. One-year efficacy and safety of web-based follow-up using cellular phone in type 1 diabetic patients under insulin pump therapy: The pumpnet study. Diabetes Metab 2007;33: 220-226.

[260] Jansa M, Vidal M, Viaplana J, et al. Telecare in a structured therapeutic education programme addressed to patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. Diabetes Res Clin Pract 2006;74:26-32.

[261] Boaz M, Hellman K, Wainstein J. An automated telemedicine system improves patient-reported wellbeing. Diabetes Technol Ther 2009;11:181-6.

[262] Trief PM, Sandberg J, Izquierdo R, et al. Diabetes management assisted by telemedicine : Patient perspectives. Telemed J E Health 2008;14:647-55.

[264] Lora E. Burke, Jun Ma, et al. Current Science on Consumer Use of Mobile Health for Cardiovascular Disease Prevention - A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ 2015;132:57p.

[265] Halimi S. Prise en charge du diabète de type 2. Anciens ou nouveaux médicaments, comment choisir ?. Presse Méd 2013;42(85):861-570.

[266] Gerstein HC, Miller ME, Bigge JT, et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2545-59.

[267] Monnier L, Colette C, Owens D. The glycemic triumvirate and diabetic complications: is the whole greater than the sum of its component parts? Diabetes Res Clin Pract 2012;95:303-311.

[268] Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, et al. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2011;13(8):813-918.

[269] Monnier L, Colette C, Mas E, et al. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. Diabetologia 2010;53:562-571.

[270] Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled non insulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program Study. Diabetes Care 2011;34:262-267.

[271] Janjic D, Gillabert C. Prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie: quoi de neuf ?. PrimaryCare 2014;14(3):50-61.

[272] Bordier L, Bauduceau B. Objectifs glycémiques dans la prise en charge du diabète de type 2. Presse Med 2013;42(5):855–860.

[273] Ruiz J. Hypoglycémie et traitement du diabète de type 2. Le retour à une normoglycémie n'est pas nécessairement la meilleure stratégie thérapeutique. Rev Med Suisse 2013;9:1182-1185.

[274] Ruiz J. Diabétologie. Rev Med Suisse 2013;9:100-103.

[275] Malacarne S, Gastaldi G, Philippe J. Diabétologie. Rev Med Suisse 2015;456-457:53-57.

[276] Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2010;33:1859-1864.

[277] Harper W, Clement M, Goldenberg R, et al. Pharmacothérapie du diabète de type 2. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):428-436.

[278] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;55:1577-1596.

[279] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2015;75:33-59.

[280] Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther 2014;8:1335-1380.

[281] Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. Med Mal Metabol 2015;9(2):186-197.

[282] Société Francophone du Diabète. Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Version en langue française réalisée par la SFD. Med mal Metabol 2012;6(Hors série 2):28p.

[283] Marques ARF, Jaafar J, de Kalbermatten B. et al. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses. Rev Med Suisse 2015;11:1227-1233.

[284] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus : A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia 2008;51:8-11.

[285] Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2. Rev Med Suise 2015;11(483):1518-1525.

[286] Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P, et al. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. Rev Med Suisse 2011;7:1621-1629.

[287] Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, et al. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy ?. Diabetes Obesity Metab. 2015;17:145-151.

[288] Quilliota D, Malgras A, Paquot N, et al. Diabète et nutrition artificielle : principes de prise en charge. Revue générale. Nutr Clin Métab 2013;27:230-235.

[289] Houlden R, Capes S, Clement M, et al. Prise en charge du diabète en milieu hospitalier. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):447-452.

[290] Yaqub F. Diabetes and fasting during Ramadan: a need for guidelines - book In : Zargar AH., Kalra S. : Ramadan and Diabetes Care. Lancet 2014;2:454.

[291] Pathan M, Sahay RK, Zargar AH, et al. South Asian Consensus Guideline: Use of insulin in diabetes during Ramadan. Indian J Endocr Metab 2012;16:499-502.

[292] Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J et al. Recommendations for Management of Diabetes During Ramadan. Update 2010. Diabetes Care 2010;33:1895-1902.

[293] Rathor MY, Fauzi MAR, Omar AM. Update on the Management of Diabetes during Ramadan Fast for Healthcare Practitioners. IMJM 2014;13(2):67-72.

[294] Halimi S, Lévy M. Prise en charge des patients diabétiques de type 2 durant le Ramadan : quelle place pour les inhibiteurs de la DPP-4 ?. Med Mal Metabol 2014;8(3):299-305.

[295] Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabète et grossesse. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):548-566.

[296] Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Recommandation de Bonne pratique. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine, France: HAS; 2013.

[297] Scopinaro N. MetabolicSurgery. A New Surgical Discipline? J Méd Sci 2010; 3(1):28-34

[299] Mouiel J. Chirurgie métabolique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'obèse Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in obese patient. Obésité 2013;8:34-39.

[300] Mosbah H, Andreelli F. Alternatives à la chirurgie bariatrique : quelles méthodes en 2015?. Med Mal Metabol 2015;9(5):488-494.

[301] De Flines J, Franck M, RoriveM. Chirurgie métabolique : une place croissante dans le traitement du diabète. Rev Med Suisse 2012;8:1621-1627.

[302] Amouyal C, Andreelli F. Chirurgie métabolique du diabète de type 2. Med Mal Metabol 2015;9(5):473-481.

[303] Andreelli F. Chirurgie bariatrique et insulinosécrétion : Où en est-on ?. Med Mal Metabol 2015;9(5):467-472.

[304] Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG. et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. Diabet Med 2011;28:628-642.

[305] Lebovitz HE. Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes with BMI <35 kg/m2 : An Endocrinologist's Perspective. 2013. Obes Surg 2013;3:800-808.

[306] Scheen AJ, De Flines J, De Roover A, et al. De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique : vers un nouveau paradigme dans le traitement du diabète de type 2. Med Mal Metabol 2011;5(3):279-286.

[307] Baskota A, Li S, Dhakal N, et al. Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI <30 kg/m2 : A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2015;10(7):e0132335. DOI: 10.1371/journal.pone.0132335.

[308] Kim S, Richards WO. Long-term follow-up of the metabolic profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass. Ann Surg 2010;251(6):1049-5105.

[309] Caiazzo R, Arnalsteen L, Pigeyre M, et al. Long-term metabolic outcome and quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding in obese patients with type 2 diabetes mellitus or impaired fasting glucose. Br J Surg 2010;97:884-891.

[310] Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis 2010;6:254-259.

[311] DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. Surg Obes Relat Dis 2010;6:249-253.

[312] Flum DR, Belle SH, King WC, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. N Engl J Med 2009;361:445-454.

[313] Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med 2007;357:753-761.

[314] Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular complications. JAMA 2014;(22):2297-2304. DOI:10.1001/jama. 2014.5988.

[315] El Ansari N. Quand doit-on envisager la chirurgie métabolique dans le diabète de type 2?. Communication présentée au Colloque international sur le diabète et la nutrition; 29-30 May 2015; Marakech, Maroc: LMLCD; p65.

[318] Abdul-Ghani MA, Norton L, De Fronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev 2011;32:513-531.

[319] Chao E, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010; 9:551-559.

[320] Nair S,Wilding J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:34-42.

[322] Féry F. Les nouveaux anti-diabétiques oraux. Rev Med Brux 2014;35:347-355.

[323] Kalbermatten B, Jaafar J, Jornayvaz FR, et al. Traitement combiné d'insuline et d'analogue du GLP-1 : qu'en attendre ?. Rev Med Suisse 2014;433:1235-1240.

[324] Brochier S. Diabète de type 2 : les traitements injectables en 2014. Rev Med Gen 2014;312:6-12.

[325] Scheen AJ et Paquot N. Intérêt d'une combinaison agoniste des récepteurs du GLP-1 et insuline basale dans le traitement du diabète de type 2. Rev Med Suisse 2014;10:1549-1554.

[326] Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. Lancet 2014;383:2008-2017.

[328] Kueh CJL, Fisher M. Taspoglutide. Practical Diabetes 2014.31(9):393-394.

[330] Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin : Realizing the potential in type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2): 226-232.

[331] DeMarco VG, Sowers JR. Ghrelin: A New Incretin Enhancer Therapy?. Diabetes. 2015;64:1500-1502.

[332] Gagnon J, Baggio LL, Drucker DJ, et al. Ghrelin is a novel regulator of GLP-1 secretion. Diabetes 2015;64:1513-1521.

[335] Wisniewski R. Startup biopharmaceutique : Poxel dans la cour des grands du diabète. Investisseurs 2015;11:6. <URL>:www.edrip.fr.

[341] Crevisy E, Baillot-Rudoni S, Penfornis A, et al. Quelle place pour le traitement par pompe à insuline externe dans le diabète de type 2?. Med Mal Metabol 2012;6(5):429-433.

[343] Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): A randomised open-label controlled trial. Lancet 2014;384:1265-1272.

[345] Sczelecki S, Besse-Patin A, Abboud A, et al. Loss of Pgc-1 expression in aging mouse muscle potentiates glucose intolerance and systemic inflammation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014;306:157-167.

[346] Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, et al. β-Aminoisobutyric Acid Induces Browning of White Fat and Hepatic β-oxidation and is Inversely Correlated with Cardiometabolic Risk Factors. Cell Metab 2014;19(1) : 96–108. doi:10.1016/j. cmet.2013.12.003.

[348] Wassef H, Bissonnette S, Saint-Pierre N, et al. The apoB/ PCSK9 ratio: a new index for metabolic risk in humans, Journal of Clinical Lipidology 2015;9(5):664-675. doi:10.1016/j.jacl.2015.06.012.

[349] Awan Z, Dubuc G, Faraj M, et al. The effect of insulin on circulating PCSK9 in postmenopausal obese women. Clin Biochem 2014;47(12):1033-1039.

[350] Delzenne NM, Cani PD, Everard A, et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. Diabetologia 2015;58:2206–2217.

[351] Andreelli F, Amouyal C. Transplantation de la flore intestinale et diabète de type 2. Médecine des maladies Métaboliques 2015;9(1):27-31.

[352] Sun J, Furio L, Mecheri R, et al. Pancreatic b-Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. Immunity 2015;43:1-14.

[353] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012;143:913-916. [Erratum in: Gastroenterology 2013;144:250.

[354] Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, et al. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. Curr Drug Metab 2009;10:84-89.

[355] Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. Gastroenterology 2014;146:1564-1572.

[356] Sweeney TE, Morton JM. Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:727-740.

[357] Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. JAMA Surg 2013;148:563-569.

[358] Jones ML, Martoni CJ, Ganopolsky JG, et al. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. Expert Opin Biol Ther 2014;14:467-482.

[359] Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:572-576.

[360] Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. Diabetes 2015;64:1794-803.

[361] F. A. Incrétines : de l'insuline dans l'intestin ?. Med Mal Metabol 2015;9(4):416.

[362] Bramswig NC, Everett LJ, Schug J, et al. Epigenomic plasticity enables human pancreatic α to β cell reprogramming. J Clin Invest. 2013;123(3):1275-1284. doi:10.1172/JCI66514.

[363] Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2252-2261.

[364] Pimouguet C, Le GM, Thiebaut R, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:115-127.

[365] Manns BJ, Tonelli M, Zhang J, et al. Enrolment in primary care networks: impact on outcomes and processes of care for patients with diabetes. CMAJ 2012;184: 144-152.

[366] Borgermans L, Goderis G, Van Den Broeke C, et al. Interdisciplinary diabetes care teams operating on the interface between primary and specialty care are associated with improved outcomes of care: findings from the Leuven Diabetes Project. BMC Health Serv Res 2009;9:179.

[367] VanBruggen R, Gorter K, Stolk R, et al. Clinical inertia in general practice: widespread and related to the outcome of diabetes care. Fam Pract 2009;26: 428-436.

[368] Willens D, Cripps R, Wilson A, et al. Interdisciplinary team care for diabetic patients by primary care physicians, advanced practice nurses and clinical Pharmacists. Clin Diabetes 2011;29:60-68.

[369] Collins C, Limone BL, Scholle JM, et al. Effect of pharmacist interventions on glycemic control in diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2011;92:145-152.

[370] Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, et al. U.S. pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. Med Care 2010;48:923-933.

[371] Clement M, Harvey B, Rabi DM, et al. Organisation des soins du diabète. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):381-387.

[372] Fornos J, Andres N, Andres J, et al. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type 2 diabetes in community pharmacy in Spain. Pharm World Sci 2006;28:65-72.

[374] Bras PL, Kiour A, Maquart, et al. Pharmacies d'officine : rémunération, mission, réseau. Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales. Paris, France: IGAS; 2011.

[375] Pôle Aquitain pour la Société de l'Information, Club des Acteurs de la TELésanté. Contribution à un Etat de l'art de la télésanté - Mission «Télésanté et Télémédecine : Etat de l'art, projets, tests et déploiement en Aquitaine». AEC/CATEL/19_ 11_09/RPh1v3. France: PASI/CATEL, 2009.

[376] Brouard B. Les nouvelles technologies de la communication au service de la santé. Actual pharm 2015;544:18-22.

[377] Tildesley HD, Chow N, White A, et al. Internet Diabetes Management: A Practical Approach. Can J Diabetes 2015;39:195-199.

[380] Shah BR, Lipscombe LL. Clinical Diabetes Research Using Data Mining: A Canadian Perspective. Can J Diabetes 2015;39:235-238.

[381] Hernandez M. Diabetes Social Media : A Tool to Engage Patients. Can J Diabetes 2015;39:194.

[382] Cameron B, Berard L. Monitoring Blood Glucose Control: What Does the Future Hold?. Can J Diabetes 2015,39:190-191.

[391] Ministère de la santé. Stratégie sectorielle de santé 2012-2016. Rabat, Maroc: MS; 2012.

[392] Ministère de la santé. Plan national de prévention et de contrôle du diabète 2010-2015. Rabat, Maroc: MS; 2013.

[393] Haut Commissariat au Plan. Recensement Général de la Population et de l'Habitat 2014: Présentation des premiers résultats introduits. Rabat, Maroc: HCP; 2015.

[394] Ministère de la santé. Etat de santé de la population marocaine 2012. Rabat, Maroc: MS; 2013.

[395] Jaffiol C. Le diabète sucré en Afrique : un enjeu de santé publique. Bull. Acad. Natle Méd 2011;195(6):1239-1254.

[398] Jouad H, Haloui M, Rhiouani H, et al. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). J Ethnopharmacol 2001;77:175-82.

[399] Eddouks M, Maghrani M, Lemhadri A, et al. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac

diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). J Ethnopharmacol 2002;82:97-103.

[400] Errajraji A, Ouhdouch F, El-Anssari N. Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. Med Mal Metabol 2010;4(3):301-304.

[404] Organisation Mondiale de la santé. Personnel de santé, infrastructures sanitaires et médicaments essentiels. In : Statistique sanitaire mondiale. Geneve: OMS; 2009:95-105.

[405] Selihi Z, Berraho M, El Rhazi K, et al. Prescriptions antidiabétiques et contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2, Fès, Maroc. VI^{e} Congrès International d'Épidémiologie. Rev Épidémiologie Santé Publique 2014;62S:S229.

[406] Farouqui A, Harti MA, Nejjari C. Prise en charge du diabète au Maroc : résultats de l'International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) Vague 2. Med Mal Metabol 2010;4:705-711.

[407] Bauduceau B. Traitement du diabète de type 2 : Indications et modalités de traitement du « basal Plus ». Communication présentée au Colloque international sur le diabète et la nutrition; 29-30 May 2015; Marakech, Maroc: LMLCD; p54.

[408] Sebbani M, Adarmouch L, Elansari N, et al. Audit de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 suivis dans un centre de diabétologie à Marrakech. Santé Publique 2013;5(3):325-330.

[409] Ajdi F, Khabbal Y, Amazian K. Profil épidémiologique des effets indésirables des antidiabétiques oraux. Rev Épidémiologie Santé Publique 2009;57S:S7.

[410] Doubi S, El Ouahabi H, Dakkar O, et al. L'évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique chez le patient diabétique dans un Centre Hospitalier Universitaire marocain: résultats préliminaires d'une enquête pilote. Pan African Méd J. 2014;18(258):7p. doi:10.11604/pamj.2014.18.258.3054.

[411] Agence Nationale de l'Assurance Maladie. Rapport d'activités de l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie : Branche Assurance Maladie Obligatoire 2013/2014. Rabat, Maroc: ANAM; 2014.

[413] Ministère de la santé. Arrêté n° 2779-15 du 10 chaoual1436 (27 Juillet 2015) fixant les prix publics de vente de certains médicaments princeps et homologuant les prix de vente de certains médicaments génériques et bio-similaires. B.O. n° 6396 du 17/09/2015:3474-3478.

[414] Ministère de la santé. Arrêté n° 787-14 du 07 Joumada 1435 (07 Avril 2014) relatif à la révision des prix publics de vente des médicaments princeps, génériques et bio-similaires commercialisés au Maroc. B.O. n° 6245bisAr du 08/04/2014:3699-3906.

[415] Agence Nationale de l'Assurance Maladie. Diabète de type 2. Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales. CIM 10: E 11/Code ANAM : H 011. Rabat, Maroc: ANAM; 2013.

[418] Ligue Marocaine de Lutte contre le Diabète. Rapport sur la participation de la Ligue Marocaine de Lutte contre le Diabète au Congrès Mondial du Diabète Organisé par la Fédération Internationale du Diabète à Melbourne le 2 au 6 Décembre 2013. Rabat, Maroc: LMLCD; 2014.

Webographie

[1] Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID. 7e éd. Brusselles: FID; 2015. <URL>:http://www.diabetesatlas.org/. Consulté le 25 Jan 2016. ISBN: 978-2-930229-81-2.

[2] Lourdie E, Ministère de la Santé. Ensemble contre le Diabète. Discours de Monsieur le Ministre de la santé à la Journée de lancement de la campagne nationale de sensibilisation sur le diabète; 22 juin 2015; Rabat, Maroc: MS; 2015. <URL>:http://www.sante.gov. ma/Documents/Discours%20du%20Ministre%20de%20la%20Sant%C3%A9.pdf. Consulté le 20 Nov 2015.

[3] Ministère de la santé. Campagne nationale de sensibilisation sur le diabète-14 Novembre 2015, [Communiqué de presse, 14 Nov 2015]. <URL>:http://www.sante.gov.ma/Pages/activites. aspx?activiteID=101. Consulté le 20 Nov 2015.

[7] Adnane A, Caisse Marocaine des Organismes de Prévoiyance Sociale. Ensemble contre le Diabète. Discours de Monsieur le Directeur Général à la Journée de lancement de la campagne nationale de sensibilisation sur le diabète; 22 juin 2015; Rabat, Maroc: CNOPS; 2015. <URL>:http://www.sante.gov.ma/Documents /Discours%20du%20DG%20de %20la%20CNOPS.pdf. Consulté le 20 Nov 2015.

[8] Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID. 6e éd. Brussels: FID; 2013. <URL>:http://www.diabetesatlas.org/. Consulté le 25 Jan 2016. ISBN: 2-930229-80-2.

[11] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care 2014; 37(Suppl. 1). <URL>:http://care.diabetesjournals.org/content/37/ Supplement_1/S 14 .full. Consulté le 15 Sept 2015.

[19] Diabète Québec. Le traitement du diabète, de 1921 à aujourd'hui [Internet]. c2014 [updated Juin 2014]. <URL>:http://www.diabete. qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/histoire-du-diabete/le-traitement-du-diabete-de-1921-a-aujourdhui. Consulté le 22 Oct 2015.

[21] Laouar SA. Le diabète dans l'histoire. Dossier Diabète. Santé Maghreb 2011. <URL>:http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/fascicule/fascicule_diabete_11.pdf. Consulté le 20 Sept 2015.

[22] Ligue Marocaine de Lute Contre le Diabète. Histoire du diabète [Internet]. Rabat: LMLCD (Maroc); c2014 [updated s.d.]. <URL>:http://www.lmlcd.com/index. php?option=com_content&view=article& id=319. Consulté le 22 Oct 2015.

[25] Nobelprize.org. All Nobel Prizes : Lists of Nobel Prizes and Laureates [Internet]. Sturegatan: Nobel Media AB (Sweden); c2016 [updated 10 Fév 2016]. <URL>:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/lists/all/. Consulté le 11 Fév 2016.

[39] Ben Abdeljelil A. Le traitement du diabète de type 2 chez les moins de 65 ans: Description et qualité du traitement [Mémoire de maîtrise en Pharmacie]. Québec: Université Laval, Faculté de Farmacie]; 2009. <URL>: www.theses.ulaval.ca/2009/26384/26384.pdf. Consulté le 13 Fév 2016.

[50] Didi S. Nouveaux paramètre de diagnostic et de surveillance de diabète sucré[Thèse du Doctorat en Pharmacie]. Rabat: Faculté de médecine et de pharmacie]; 2013. <URL>:http://biblio.medramo.ac.ma/opacfmp/index.php?lvl=author_see&id=24063. Consulté le 15 Fév 2016.

[70] MemoBio. Diabète de type 2 : physiopathologie [Internet]. Lyon: MemoBio.fr (France). c n.a. [updated s.d.]. <URL>:http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_ dni_ph.html. Consulté le 22 Oct 2015.

[79] Raynaud MH. Les origines de l'épidémie de diabète et de maladies cardiovasculaires. Projet: Double fardeau nutritionne/Pole francophone en Afrique. Montréal, Canada: TRANSNUT; 2010. <URL>:http://poledfn.org/wp-content/uploads/2013/05/origines_precoces.pdf. Consulté le 11 Fév 2016.

[80] Vernay M, Bonaldi C, Grémy I. Les maladies chroniques: tendances récentes, enjeux et perspectives d'évolution. Santé Publique HS 2015; (S1):189-197. <URL>:www.cairn.info/revue-sante-publique-2015-HS-page-189.htm. Consulté le 15 Fév 2016.

[81] National Diabetes Data Group, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Diabetes in America. 2e éd. Phoenix, Arizona: NIDDK/NIH; 1995. <URL>:http://www.niddk.nih.gov/about-niddk/ strategic-plans-reports/Pages /diabetes-america-2nd-edition.aspx. Consulté le 15 Fév 2016.

[105] Raynaud MH. Diabète dans les pays en développement : Les faits. Projet: Double fardeau nutritionne/Pole francophone en Afrique. Montréal, Canada: TRANSNUT; 2009. <URL>:http://poledfn.org/wp-content/uploads/2013/05/diabete.pdf. Consulté le 11 Fév 2016.

[108] National Institute Health and Clinical Excellence. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. London, UK: NICE; 2012. <URL>:www.guidance.nice.org.uk/ph38. Date de consultation: 01 Nov 2015.

[123] Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Risque d'acidocétose diabétique avec les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. [Communiqué C.B.I.P, Gent, 19 Juin 2015]. <URL>:http://www.cbip.be/Nieuws/Artikel.cfm?welk =717. Consulté le 25 Déc 2015.

[135] Kang S. Type 2 diabetes and hip fracture risk. Lancet Diabetes Endocrinol 2015:1p. <URL>:http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70199-8. Consulté le 15 Jan 2016.

[136] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al.Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol 2014:9p. <URL>:http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0. Consulté le 15 Fév 2016.

[137] De Peretti C; Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluationet des Statistiques (DREES). Les risques de décès un an après un accident vasculaire cérébral. Etudes et Résultats 2015;(939):6p. <URL>:http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/ pdf/er_939.pdf.

[139] ONG santé Diabète. Engagements internationaux pour la lutte contre le diabète [Internet]. Grenoble: Santé Diabète (France); c2016 [updated 24 Avril 2014] <URL>:http://www.santediabete.org/fr/ engagements-internationaux. Consulté le 10 Fév 2016.

[142] Organisation des Nations Unies. Déclaration politique de la Réunion de haut niveau de l'Assemblée générale sur la prévention et la maîtrise des maladies non transmissibles. A/66/L-1. New York, USA: ONU; 2011. <URL>:http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2011/noncommunicable_diseases_20110919/fr/. Consulté le 15 Nov 2015.

[153] European Association for the Study of Diabetes. The History of EASD [Internet]. Düsseldorf: ESAD (Germany); c2014 [updated 11 Fév 2016] <URL>:http://www.easd.org/index.php?option=com_content&view=article&id=73 &Itemid=472. Consulté le 16 Fév 2016.

[154] European Association for the Study of Diabetes. The mission of EASD is to promote excellence in diabetes care through research and education [Internet]. Düsseldorf: ESAD (Germany); c2014 [updated 11 Fev 2016]. <URL>:http://www.easd.org/index.php?option-com_content&view=article&id=140&Itemid=444. Consulté le 16 Fév 2016.

[156] European Association for the Study of Diabetes. EFSD offers support in all areas of diabetes research through a wide range of joint initiatives and stand-alone initiatives. Funding is available throughout the year [Internet]. Düsseldorf: ESAD (Germany); c2014 [updated 11 Fév 2016] <URL>:http://www.europeandiabetesfoundation.org/. Consulté le 16 Fév 2016.

[158] American Diabetes Association. Discovery, Innovation, and Progress Timeline [Internet]. Alexandria, Virginie: ADA (USA); c1995 [updated 02 Fév 2015]. <URL>:http://www.diabetes.org/about-us/75th-anniversary/. Consulté le 16 Nov 2015.

[159] American Diabetes Association. Ways to Give to the American Diabetes Association [Internet]. Alexandria, Virginie: ADA (USA); c1995 [updated 02 Fév 2015]. <URL>: http://www.diabetes.org/donate/. Consulté le 16 Nov 2015.

[160] American Diabetes Association. In My Community : Diabetes Events [Internet]. Alexandria, Virginie: ADA (USA); c1995 [updated 02 Fév 2015]. <URL>:http://www.diabetes.org/donate/. Consulté le 16 Nov 2015.

[171] Agence Nationale de l'Assurance Maladie. Validation et Approbations de protocoles thérapeutiques, [Communiqué de presse 190, 23 Juin 2015]. <URL>:http://www.anam.ma/anam.php?id_espace=9&id_actualite=190. Consulté le 16 Fév 2016.

[172] Agence Nationale de l'Assurance Maladie. Lancement de la campagne de diffusion des recommandations de bonnes pratiques médicales, [Communiqué de presse 139, 26 Avr 2012]. <URL>:http://www.anam.ma/anam.php?id_espace=9&id_actualite=139. Consulté le 16 Fév 2016.

[201] Organisation Mondiale de la Santé. Activité physique[Internet]. Genève, Suisse: OMS; c2016. [updated 15 Mai 2014] <URL>:http://www.who.int/dietphysical activity/pa/fr/. Consulté le 15 Déc 2015.

[263] Dexcom. FDA Approves Dexcom G5® Mobile Continuous Glucose Monitoring System [Communiqué, 24 Août 2015]. <URL>:http://dexcom.com/news/ 125750 6247-fda-approves-dexcom-g5%C2%AE-mobile-continuous-glucose-monitoring-system. Consulté le 02 Déc 2015.

[298] Sanjay Agrawal. Obesity, bariatric and metabolic surgery : A practical guide. London, UK: Springer Science; 2015. <URL>:https://books.google.fr/books?id=HHmBCgAAQBAJ&pg=PA636&lpg=PA636&dq=Caiazzo+R+-+Br+J+Surg&source=bl&ots=bYQnnazwdN&sig=cyLxKfY XM35 YDP_vhm01jKPOprQ&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjf9s-y8cLJAhWBPxQKHU6VCKMQ6AEINzAE#v=onepage&q=Caiazzo%20R% 20-%20Br%20J%20 Surg&f=false. Consulté le 13 Nov 2015.

[316] Prescrire. Médicaments à visée amaigrissante : au moins ne pas nuire!. Réponse à une consultation publique de l'EMA. Prescrire 2012. <URL>: http//www.prescrire.org. Consulté le 07 Jan 2016.

[317] Prescrire. Perte de poids : le rimonabant (Acomplia°) à l'origine de dépressions et de symptômes suicidaires. Prescrire 2007. <URL>:http://www.prescrire.org/Fr /3/31/23869/0/2007/ArchiveNewsDetails.aspx?page=3. Consulté le 07 Jan 2016.

[321] Sanofi/Lexicon Pharmaceuticals. Sanofi et Lexicon Pharmaceuticals annoncent une collaboration pour le développement de la sotagliflozine, un nouveau médicament expérimental par voie orale pour le traitement du diabète, [Communiqué de presse 1964787, Paris, France/The Woodlands, Téxas, 06 Nov 2015]. <URL>:http://www.sanofi.com/NasdaQ_OMX/local/press_releases/sanofi_et_lexicon_pharmaceutic_1964787_06-11-2015!07_00_00.aspx. Consulté le 20 Nov 2015.

[327] Sanofi: Sanofi et Hanmi annoncent la signature d'un accord de licence pour le développement d'un portefeuille d'antidiabétiques à longue durée d'action, [Communiqué de presse 1964219, Paris, France/Séoul, Corée, 05 Nov 2015]. <URL>:http://www.sanofi.com/NasdaQ_OMX/local/press_releases/sanofi_et_hanmi_annoncent_la_s_1964219_05-11-2015!07_00_00.aspx. Consulté le 20 Nov 2015.

[329] Servier. Diabète de type 2 : Intarcia et Servier signent un partenariat stratégique pour le premier traitement mondial par implant sous-cutané d'un agoniste GLP1 en une ou deux administrations par an. [Communiqué de presse, Boston, Etats-Unis/Suresnes, France, 12 Nov 2014]. <URL>:http://actu.servier.fr/content/diab%C3%A8te-de-type-2-intarcia-et-servier-signent-un-partenariat-strat%C3%A9gique-pour-le-premier. Consulté le 27 Déc 2015.

[333] Poxel. Le nouvel antidiabétique de Poxel, l'Iméglimine, atteint les objectifs d'évaluation du contrôle glycémique dans un essai de Phase 2b. [Communiqué de presse FR0012432516, Lyon, France, 06 Juin 2015]. <URL>:http://www.poxel.com/pdf/poxel_press_release_20150606_resultats_etude-phase_2b_imeglimine_fr.pdf. Consulté le 27 Déc 2015.

[334] Poxel. Poxel annonce des premiers résultats positifs pour son nouvel antidiabétique oral - l'Iméglimine - dans une étude de phase 2b. [Communiqué de presse, Lyon, France, 17 Déc 2014]. <URL>:http://www.poxel.com/pdf/poxel_press_release_imeglimin_phase_2b_results_16-12-2014_fr.pdf. Consulté le 27 Déc 2015.

[336] Poxel. Poxel présente de nouveaux résultats sur l'Iméglimine et le PXL770 au 13ème congrès mondial sur l'insulinorésistance, le diabète et les maladies cardiovasculaires à Los Angeles. [Communiqué de presse FR0012432516, Lyon, France, 23 Nov 2015]. <URL>:http://www.poxel.com/news-events/press-releases_2015-11-23.php. Consulté le 04 Jan 2016.

[337] Poxel. Le lancement de traitement en 2015 ?. [Communiqué de presse, Lyon, France, 23 Janv 2015]. <URL>:http://www.boursorama.com /forum-poxel-le-lancement-de-traitement-en-2015-435494036-1. Consulté le 04 Jan 2016.

[338] Poxel. Produits en développement [Internet]. Lyon: Poxel (France); c2015 [updated n.a.] <URL>:http://www.poxel.com/our-science/pipeline.php. Consulté le 02 Jan 2016.

[339] Pharmaetudes : Insulines et préparations galéniques d'insulines : Cours de l'Internat en pharmacie (Chap.23, Section5) [Internet]. Paris: Pharmaetudes.com (France); c2007 [updated n.a.] <URL>:http://www.pharmaetudes.com/internat-en-pharmacie.php. Consulté le 04 Jan 2016.

[340] Sanofi/MannKind Corporation. Sanofi et MannKind annoncent la mise à disposition d'Afrezza®, la seule insuline à inhaler, aux États-Unis. [Communiqué de presse, Paris, France/Valencia, Californie (USA), 03 Fév 2015]. <URL>:http://www.sanofi.com/NasdaQ_OMX/local/press_releases/sanofi-sanofi_et_mannkind_an_1892846_03-02-2015!07_ 00_00.aspx. Consulté le 04 Jan 2016.

[342] Doctissimo. Accu-chek Combo-Fiche technique dispositif de perfusion from Roche [Internet]. Paris, Doctissimo (France); c2015 [updated n.a.] <URL>:http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/niv2/diabete-nouveaux-medicaments.htm. Consulté le 30 Déc 2015.

[344] Agence Française du Diabète. Un patch autonome pour délivrer l'insuline ? [Internet]. Paris, AFD (France); c2015 [updated 03 Juil 2015] <URL>:http://www.afd.asso.fr/actualites/un-patch-autonome-pour-delivrer-l-insuline-006295. Consulté le 30 Déc 2015.

[347] Bissonnette S. Le rôle des apoB-lipoprotéines sur la clairance des gras dans le tissu adipeux blanc sous-cutané humain. [Mémoire de maîtrise en Sciences Biomédicales]. Québec: Université de Montréal, Faculté de Médecine]; 2012. <URL>:https://

papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/9133/Bissonnette_Simon_2012_memoire.pdf ?sequence=2&isAllowed=y. Consulté le 15 Fév 2016.

[373] Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Version consolidée le 12 février 2016 par NOR-SASX0822640L. <URL>:https://www.legifrance. gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&dateTexte=2016021. Consulté le 13 Fév 2016.

[378] CATEL. Préconisations e-santé 2014 : Livre Blanc du CATEL. Vesrsion complète. France: Club des Acteurs de la TELésanté; 2014. <URL>:http://www.catel.pro/pagePresse.php. Consulté le 02 Jan 2016.

[379] CATEL. Préconisations e-santé 2014 : Livre Blanc du CATEL. Vesrsion synthétique.France: Club des Acteurs de la TELésanté; 2014. <URL>:http://www.catel.pro/pagePresse.php. Consulté le 02 Jan 2016.

[383] Watkin J. An introduction to flash glucose monitoring. Presented at The Abbott Diabetes Care Symposium on the occasion of the 50th Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 15 Sept 2014; Vienna, Austria: Abbott, 2014. <URL>:http://abbottnex tfrontier.com/resources/pages/national-events/. Consulté le 05 Jan 2016.

[384] Abbott. FreeStyle Libre [Internet]. Illinois: Abbott Laboratories (USA); c2014 [updated Août 2015] <URL>:http://www.freestylelibre.co.uk. Consulté le 05 Jan 2016.

[385] IQuickIt. iQuickIt Saliva Analyzer [Internet]. Farmington: Quick LLC (USA); c2012-2016 [updated n.a.] <URL>:http://www.iquickitsaliva analyzer.com/iquickit/. Consulté le 05 Jan 2016.

[386] eNano Health. Kiss and Tell inventor's device is a painless way to catch diabetes early enough to act [Internet]. Hong Kong: South China Morning Post (China); c2015 [updated 08 Juin 2015] <URL>:http://www.scmp.com/news/hong-kong/article/

1818171/kiss-and-tell-inventors-device-painless-way-catch-diabetes-early. Consulté le 05 Jan 2016.

[387] GlucoTrack. The GlucoTrack®Your track to health! [Internet]. Ashdod: GlucoTrack® (Israel); c2016 [updated 12 Nov 2015] <URL>:http://www.integrity-app.com. Consulté le 05 Jan 2016.

[388] Otis B, Parviz B. Introducing our smart contact lens project [Internet]. Mountain View, Google Blog (USA); c2016 [updated 16 Jan 2014] <URL>:http://googleblog.blogspot.com/2014/01/introducing-our-smart-contact-lens.html. Consulté le 05 Jan 2016.

[389] Apple. Iwatch for health [Internet]. Cupertino: Apple Inc (USA); c2015 [updated n.a.] <URL>:https://www.apple.com/watch. Consulté le 05 Jan 2016.

[390] Gurman M. iWatch's novelty emerges as Apple taps sensor and fitness experts [Internet]. Cupertino: 9to5Mac-Apple (USA); c2015 [updated 18 Juil 2013] <URL>:http://9to5mac.com/2013/07/18/apple-stacks-iwatch-team-with-sensor-fitness-experts. Consulté le 05 Jan 2016.

[396] Haut Commissariat au Plan. Site institutionnel du Haut Commissariat au Plan [Internet]. Rabat: Centre National de Documentation (Maroc); c2009 [updated s.d] <URL>:http://www. hcp.ma/. Consulté le 18 Jan 2016.

[397] Haut Commissariat au Plan. Simuler votre indice de prix à la consommation (IPC) [Internet]. Rabat: Centre National de Documentation (Maroc); c2009 [updated s.d] <URL>: http://www. hcp.ma/. Consulté le 18 Jan 2016.

[401] Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS). Diabète 2008-2014 [Internet]. Rabat: pharmacie.ma (Maroc); c2011-2013 [updated 12 Fév 2016] <URL>:http://pharmacie.ma/article/4565/le_diabete_a_coute_430_mdh_a_la_cnops_en_2014. Consulté le 14 Nov 2015.

[402] Ministère de la santé: Célébration de la journée mondiale du diabète 2013, [Communiqué de presse, 14 Nov 2013]. <URL>:http://www. sante.gov.ma/ Pages/activites. Date de consultation: 04 Sept 2015.

[403] Guay JH. Perspectives du monde 1960-2015: Médecins par 1000 habitants/Maroc en 2010 [Internet]. Sherbrooke: Perspectives du monde (Etats Unies); c2011-2013 [updated 10 Juil 2015] <URL>: http://perspective.usherbrooke.ca/bilan/servlet/ BMTendanceStatPays?langue=fr&codePays=MAR&codeStat=SH.MED.PHYS.ZS&co deStat2=x. Consulté le 19 Jan 2016.

[412] Ministère de la santé. Discours du ministre de la santé aux premières assises nationales du médicament et des produits de santé; 11 Déc 2015; Skhirate, Maroc: MS; 2015. <URL>:http://www.sante.gov.ma/Documents/2015/Discours%20Ministre%20-%20 Assises.pdf. Consulté le 03 Jan 2016.

[416] Agence Nationale de l'Assurance Maladie. Lancement officiel du régime de l'Assurance Maladie Obligatoire de Base des étudiants, [Communiqué de presse 207, 14 Jan 2016]. <URL>:http://www.anam.ma/anam.php?id_espace=9&id_srub=26&id_ actualite=207. Consulté le 16/01/2016.

[417] Ministère de la santé. Lancement officiel du régime de l'Assurance Maladie Obligatoire de Base des étudiants. [Communiqué de presse 140, 13 Jan 2016]. <URL>:http://www. sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqueID=140. Consulté le 16/01/2016.

SERMENT DE GALIEN

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaisse en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

سنـة: 2016 **أطروحة رقم: 43**

رعاية و علاج داء السكري نوع 2

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: هاجر الروملي

المزدادة في : 22 شتنبر 1991 بوجدة

لـنـيـل شـهـادة الـدكـتـوراه فـي الصيدلة

الكلمات الأساسية : مرض السكري نوع 2، مقاومة الأنسولين، الرعاية، مكافحة السكري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: مولاي العباس فوزي أستاذ في علم الصيدلة	**رئيس**
السيد: يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة	**مشرف**
السيد: سمير أحيد أستاذ في علم الصيدلة	**أعضاء**
السيدة: هند عراقي أستاذة في علم الأمراض الإستقلابية والغدد الصماء	
السيدة: فاطمة الزهراء موزوني دكتوراه في علم التغذية – قسم الأمراض الإستقلابية بوزارة الصحة	