

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 10

LE TRAITEMENT NATUREL DU DIABETE :
L'INTERVENTION NUTRITIONNELLE
DANS LA GUERISON DU DIABETE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Ibtissam FERASSI
Née le 28 Juin 1990 à Beni Oulichek (Nador)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Diabète – Diététique – HbA1c – Index Glycémique.

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie		PRESIDENT
Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique		RAPPORTEUR
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	}	JUGES
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie		
Mr. Y. SEKHSOUKH Professeur de Microbiologie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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 CH
KILI
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 étudiantes
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 – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
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**

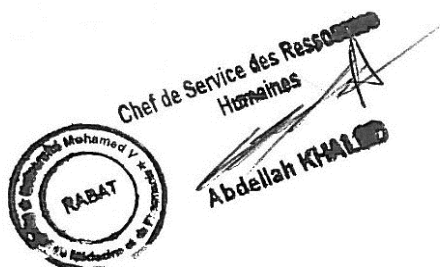
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

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	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE 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



Dédicaces



A mes très chers parents : Mohammed FERASSI & Naima MANSOURI

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour
et d'affection que j'éprouve pour vous.*

*Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de
mes études, vous avez toujours été présents à mes cotés pour me consoler quand il
fallait.*

Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le
soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter.*

*Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de
mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.*

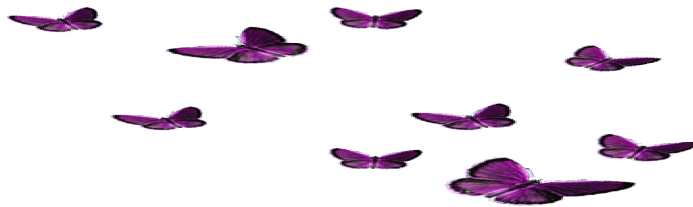
*Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de
l'esprit et vous protège de tout mal.*



A mon frère et mes sœurs : Abdelillah, Soukaina et yousra

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.

Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement.

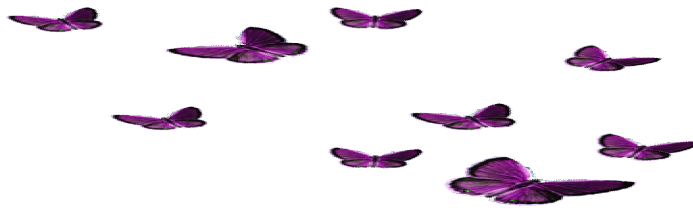


A mes très chères amies : Nouha, Ikhlās et Bouchra

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour dévoué et votre tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille.

En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Je prie dieu le tout puissant pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.



A ma grande famille

Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

A MONSIEUR LE DOYEN

A MESSIEUR LE VIS-DOYEN

A MON ENCADRANT MONSIEUR A. Laatiris

A MONSIEURS MES PROFESSEURS

*TOUT LE PERSONNEL DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE DE RABAT*

*Il vous revient le mérite de nous avoir prodigué un enseignement profitable et une
formation complète.*

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



Remerciements



A Notre Maître Et Président De Thèse

Monsieur M. ZOUHDI

Professeur de microbiologie

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.



A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Monsieur A. LAATIRIS

Professeur de pharmacie galénique

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse.

Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et

votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon
profond respect.*



A Notre Maître Et Juge De Thèse

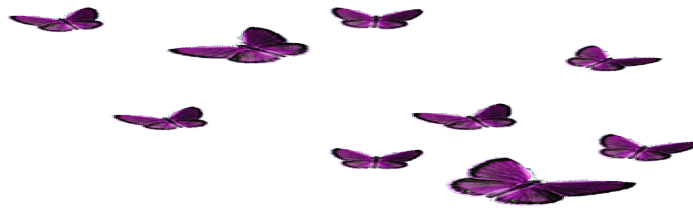
Madame S. TALAL

professeur de biochimie.

Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Madame S. EL-HAMZAOUI

professeur de microbiologie.

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de
siéger dans notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et
considération.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



A Notre Maître Et Juge De Thèse

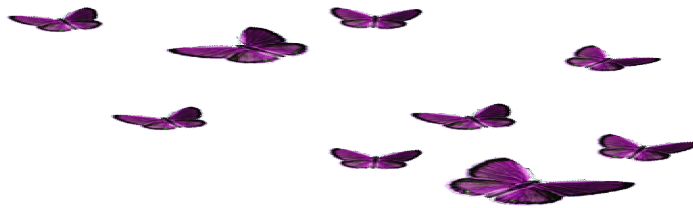
Monsieur Y. SEKHSOUKH

professeur de microbiologie

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous, un grand honneur de vous voir parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.





Liste des illustrations

ABREVIATIONS :

AAD	: association américaine de diabète
ADA	: Association américaine du diabète
AGE	: advanced glycation endproducts
AHA	: american heart association
AMP	: Adénosine monophosphate
ANR	: Apport nutritionnel recommandé
ANR	: Apport nutritionnel recommandé
ATP	: Adénosine triphosphate
AVC	: Accident vasculaire cérébral
Cal	: Caleries
CCK	: cholecystokinin
CHDL	: cholesterol hight density lipoprotein
CLDL	: cholesterol low density lipoprotrin
CYT 2C8, CYT 2C9	: Cytochrome P450 2C8 + 2C9
DASH	: Dietary approches to stoping hypertension
DCCT	: The Diabetes Control And Complications Trial
DID	: Diabète insulino dépendant

DIRECT	: dietary intervention randomized controlled trial
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
DPP-4	: dipeptidyl peptidase-4
EDIC	: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
GLP1	: glucagon-like peptide-1
GLUT-4	: Glucose transporter type 4
HbA1c	: L'hémoglobine glyquée de type A1c
HLA typage	: human leucocyte antigen typage
HOMA	: homeostasis model assessment
HPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
IG	: Indice glycémique
IMC	: indice de masse corporelle
InG	: Intolérance au glucose
Insuline NPH	: Neutral Protamine Hagedorn
InVS	: Institut de veille sanitaire
LADA	: Latent Auto-immune diabetes in adulte
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORIGIN	: Outcome reduction with initial glargine intervention

PPAR recptor	: peroxisome proliferator-activated receptor
PREDIMED	: Prevención con Dieta Mediterránea
PYY	: peptide YY
RM	: régime méditerranéen
SUR1 récepteurs	: sulfonylurea receptor
TG	: triglycérides
U	: unité
UKPDS	: united kingdom prospective diabetes
WHO	: World Health organisation

LISTE DE FIGURES :

Figure1 : prévalence of diabetes world map, WHO, diabetes programme	13
Figure2 : Mode d'action des sulfonylurées pour stimuler la sécrétion insulinique au niveau des cellules beta de Langherans.....	33
Figure3 : Mode d'action des thiazolidinediones.	47
Figure4 : profils glycémique 4 points chez des diabétiques de type2.....	62
Figure 5 : Algorithme thérapeutique dans le diabète type2.	65
Figure 6 : les différents types d'insulines en fonction de leur durée d'action..	67
Figure7 : profils pharmacodynamiques comparés de la glagrine et de l'insuline NPH.....	68
Figure8 : la β -oxydation des acides gras conduisant à la production hépatique de corps cétoniques, acides acéto-acétiques et acide β – hydroxybutirique	73
Figure 9 : pyramide de la diète méditerranéenne	112

LISTE DE TABLEAUX :

Tableau 1 : les sulfamides hypoglycémiants	34
Tableau 2 : Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiants, potentialisation et risque de survenue d'hypoglycémies	35
Tableau 3 : Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiants, antagonistes et diminution de l'efficacité	37
Tableau 4 : Les interactions médicamenteuses qui concernent la metformine .	42
Tableau 5 : les débits d'insuline (U/heure) conseillés quand un patient diabétique nécessite un traitement transitoire par perfusion intraveineuse d'insuline	71
Tableau 6 : Aliments et leurs index glycémiques	87
Tableau 7 : tableau représentant l'impact de la taille des particules sur l'index glycémique	100



Sommaire

Introduction	1
La première partie : comprendre le diabète	8
I.Définition	9
II.Épidémiologie	9
III.Les différents types du diabète	14
1. Le diabète de type 1	14
2. Le diabète de type 2	15
3. Autre type de diabète	15
3.1.le diabète gestationnel	15
3.2.Diabète secondaire à certaines maladies	15
3.3.Diabète secondaire à la prise de médicaments	16
3.4.Diabète MODY et LADA	17
IV.Pourquoi devient-on glycémiques	19
V.Le diagnostique du diabète	23
1. Sur le plan clinique	23
2. Sur le plan biologique	25
VI.Les complications du diabète	27
1. Complications aiguës du diabète	27
2. Complications à long terme	28

La deuxième partie : le traitement médicamenteux Du diabète	31
I.Le traitement oral du diabète: Diabète Non Insulino Dépendant DNID.....	32
1.Les sulfamides hypoglycémiants	32
2. Les biguanides : la metformine	39
3. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase : L'acarbose et le miglitol	43
4. Les glitazones ou thiazolidinediones	46
5. Les glinides : insulinosécréteurs non sulfamides	50
6. Les nouveaux hypoglycémiants	52
7.Quelles stratégies thérapeutiques dans le diabète type 2: monothérapie, bithérapie, trithérapie, insuline	55
II.Le traitement insulinique : Diabète Non InsulinoDépendant (DNID) et Diabète InsulinoDépendant (DID).....	66
1. Les différents types de l'insuline	66
2. Insulinothérapie et diabète de type 1	69
3. Insulinothérapie est diabète de type 2	74
4. Les obstacles au bon équilibre du diabète	75
La troisième partie : le traitement naturel du diabète	79
I.Pourquoi le traitement naturel du diabète	80
II.Les composants d'un aliment : les macroéléments.....	82
1.Les fibres alimentaires	82
2.Les lipides	82

3.Les protéines	84
4.Les glucides	85
4.1.Index glycémique : IG.....	86
4.1.1.Définition	86
4.1.2.Aliments et leurs facteurs glycémiques	87
4.1.3.Facteurs modifiants l'IG.....	93
4.1.3.1. La cuisson des aliments	93
4.1.3.2. Le rapport amylose-amylopectine	94
4.1.3.3. Type de traitement technique et thermique dont l'aliment est l'objet : la pastification et la rétrogradation	95
4.1.3.4. Le contenu en protéine et en fibre	98
4.1.3.5. Le degré de murissement et de vieillissement des fruits.....	98
4.1.3.6. La taille des particules	99
III.Les différentes mesures nutritionnelles suivies et leurs effets	101
1.Dans quel type et à quel stade les mesures nutritionnelles sont-elles utiles, voire nécessaires ?.....	101
2.Régimes végétariens	105
2.1.Etude de National Institutes of Health aux Etats-Unis	105
2.2.Recommandations	110
3.Régimes méditerranéens	111
3.1.Etude d'Annals of Internal Medicine.....	113

3.2. Autres études	115
4. Régime alimentaire DASH (Dietary Approaches to Stopping Hypertension) et schémas diététiques hyposodés	117
5. Régimes mettant l'accent sur des aliments spécifiques	118
6. La consommation d'aliments crus	119
7. Substituts de repas	119
8. Est-il possible de guérir le diabète par l'intervention nutritionnelle ?	121
9. Quel est le mécanisme par lequel les régimes à faible index glycémique peuvent guérir le diabète ?	123
9.1. Par diminution de l'HbA1c et diminution du bilan lipidique :	123
9.2. Par réduction du poids	124
9.3. Par préservation de l'insulinosécrétion et diminution de l'insulinorésistance	125
IV. L'activité physique	127
1. Pourquoi l'activité physique?	127
2. Prescription d'exercices	130
3. Activité physique chez les enfants atteints de diabète de type 2	131
4. Activité physique et diabète de type 1	132
Conclusion	134
Résumé	
Références	



Introduction

Avec son développement quasi épidémique, le diabète est une maladie chronique par excellence, est de plus en plus médiatisé.

Le diabète reste difficile à appréhender, en partie parce qu'il n'existe pas un, mais plusieurs diabètes, leur point commun réside dans l'existence d'un taux de sucre trop élevé dans le sang.

Plus précisément, une valeur supérieure ou égale à 1.26g/l, sur au moins deux prélèvements sanguins, suffit à porter le diagnostic initial du diabète.

Ce n'est pas très spectaculaire, ça ne fait pas mal, mais pourtant cet excès de sucre dans le sang peut finir par user l'organisme sur le long terme, par sorte de 'caramélisation' des artères et des nerfs.

Le diabète évoque, en premier lieu, sa forme dépendante de l'insuline ou diabète « maigre », actuellement dénommé diabète de type1, celui-ci est provoqué par une destruction des cellules beta du pancréas qui fabrique l'insuline. Son mode de découverte est spectaculaire : amaigrissement, parfois de plus de 10kg en quelques mois, malgré un appétit conservé voir augmenté, soif inextinguible, besoin fréquent d'uriner, crampes, grosse fatigue, trouble de la vue, infection de la peau ou de muqueuses.

Les urines abondantes des descriptions historiques s'expliquent par le passage de sucre à travers le filtre des reins, phénomène débute dès lors que la concentration en glucose dans le sang dépasse un certain seuil. La sensation de soif qui en résulte s'accompagne de la prise abondante de boisson, dans la finalité de compenser des pertes. L'amaigrissement, souvent présent lors de la découverte de ce type de diabète, est essentiellement en rapport avec une fonte

de graisses, celles-ci deviennent « un carburant énergétique » de l'organisme, faute de pouvoir utiliser les sucres en raison de manque d'insuline.

Ce type de diabète était rapidement mortel jusque la découverte de l'insuline en 1921.

Mais c'est l'autre diabète, le diabète « gras » ou « de maturité », ancien diabète non insulino-dépendant, actuellement dénommé diabète de type 2 qui représente la grande majorité des cas, il s'agit d'une maladie au mécanisme complexe, car elle combine plusieurs anomalies dont l'importance est variable d'un diabétique à un autre.

Ce type de diabète nécessite un traitement antidiabétique oral (parfois plusieurs antidiabétiques oraux) et l'insuline.

La discrétion des symptômes physiques dans le diabète de type 2 rend difficile sa prise en conscience par le diabétique lui-même, en étant moins insouciant : prise de multiples comprimés, l'injection d'insuline, activité physique régulière, réduction de l'apport en calories donc de ce qui est bon (1).

Toutes les recommandations (2, 3) reconnaissent que les mesures hygiéno-diététiques restent l'une des bases fondamentales de la prise en charge des états diabétiques, qu'ils soient de type 1 ou 2, ce concept est cependant remis en question de manière régulière, car les médecins diabétologues et les malades diabétiques ont toujours rêvé de s'affranchir des mesures diététiques considérées par les premiers comme difficiles à appliquer et par les seconds comme difficiles à suivre.

Dans les années 1970-1980, les diabétologues d'adultes reprirent certaines recommandations des pédiatres en les modulant. Cette période fut marquée par la « découverte » des fibres alimentaires (4) et par la quantification du pouvoir hyperglycémiant des glucides à l'aide des index glycémiques (5). Le résultat global fut de recommander des régimes riches en glucides (55 à 60 % de l'apport calorique total). Après une période d'« enthousiasme théorique », les diabétologues furent obligés de retourner à des concepts plus classiques (45 % des calories glucidiques) devant la non-observance des régimes trop riches en glucides par les malades. En 1985, la diététique franchit une nouvelle étape : les Américains (6) découvrent les propriétés bénéfiques antiathérogènes et antithrombogènes des graisses monoinsaturées.

À la lumière de ces données, la teneur en glucides des régimes fut rediscutée et les mesures diététiques sont actuellement modulées en fonction de divers paramètres cliniques, certains préconisant même d'utiliser le modèle nutritionnel méditerranéen comme base de la prescription diététique chez le diabétique dans la mesure où ce modèle privilégie la consommation d'aliments à faible pouvoir hyperglycémiant et assure un enrichissement de la ration alimentaire en graisses monoinsaturées et en fibres alimentaires, tout en limitant les apports en graisses saturées et en sucres rapides (7)

D'autre part, Des nombreux travaux publiés ont montré que les végétariens ont une meilleure santé que les non-végétariens.

Parmi les facteurs alimentaires qui pourraient expliquer cette différence, il faut essentiellement retenir une consommation plus importante de fruits, légumes et légumineuses. Il n'est pas illusoire de penser que les non-végétariens

peuvent avoir une santé identique à celle d'un bon nombre de végétariens lorsqu'ils consomment suffisamment d'aliments d'origine végétale, peu de viandes rouges et de charcuteries, et qu'ils ont une hygiène de vie identique.

Le mot végétarisme apparaît au XIX^{ème} siècle. Selon l'Oxford English Dictionary, le terme « végétarien » était déjà employé en 1839.

Des études ont montré que un régime végétalien riche en fibres et pauvre en graisses améliore de façon importante le contrôle glycémique chez les personnes ayant un diabète type 2 et 43% des patients diabétiques de type 2 réduisent leur prise de médicaments dès 5 mois de suivi (8, 9).

Deux études, le DCCT publié en 1993 (10) et l'UKPDS publiée en 1998 (11) ont clairement montré que la réduction de l'hyperglycémie chronique soutenue, estimée par le dosage de l'HbA1c, entraîne à long terme une diminution du risque de complications. Dans le diabète de type 1, il a été démontré par l'étude du DCCT (10) que les diabétiques soumis à un traitement insulinaire optimisé avec un taux moyen d'HbA1c égal à 7 % ont un risque de complications microangiopathiques (rétinopathie et glomérulopathie) nettement plus faible que celui des diabétiques laissés à un traitement conventionnel avec un taux moyen d'HbA1c égal à 9 %. Dans le diabète de type 2, l'UKPDS (12) a démontré que les risques d'infarctus du myocarde et de complications microvasculaires diminuent respectivement de 14 et 37 % pour toute baisse de 1% de l'HbA1c. Toutefois, les moyens pour obtenir la réduction de l'hyperglycémie chronique sont fondamentalement différents dans les diabètes de type 1 et de type 2.

En 2006, un groupe d'experts agissant au nom de l'ADA et au nom de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) a recommandé d'engager le traitement nutritionnel et pharmacologique du diabète de type 2 de manière concomitante, dès que le diagnostic de la maladie est posé (13).

La multiplicité des biais méthodologiques, l'ambiguïté des conclusions ont conduit les nutritionnistes à se replier sur des études d'intervention courtes, sur des suivis de cohortes, sur des enquêtes épidémiologiques ou sur des études physiopathologiques.

Le raisonnement basé sur l'observation nous indique toutefois que les diabétiques de type 2 qui ne respectent pas un minimum de règles hygiéno-diététiques sont rarement bien équilibrés en dépit d'une escalade médicamenteuse qui les conduit progressivement d'une monothérapie à une bithérapie orale, voire à une trithérapie orale. Plusieurs arguments supplémentaires plaident en faveur des mesures nutritionnelles.

En premier lieu, les mesures hygiéno-diététiques sont, dans toutes les études, plus efficaces que les interventions pharmacologiques. En second lieu, les mesures diététiques doivent être mises en place ou renforcées chez les diabétiques de type 2 insulinés sous peine d'une prise de poids additionnelle et abusive (14).

Toutes ces observations renforcent l'idée que les mesures nutritionnelles doivent être considérées comme une étape incontournable dans la prise en charge du diabète. En plus de leur action sur les désordres glycémiques, les mesures diététiques ont pour objectif de lutter contre les facteurs de risque qui sont fréquemment associés au diabète (dyslipidémie, hypertension artérielle...)

et qui favorisent l'apparition ou la progression de complications cardiovasculaires (15).

En 2008, Wolever T et al. Se posent la question : Chez le patient diabétique de type 2 traité par régime seul, qu'est ce qu'on peut proposer ?

Pour cela, ils ont randomisé 162 patients diabétiques de type 2 traités par régime seul en un groupe avec glucides d'index glycémique élevé (n = 52), un groupe avec glucides de faible index glycémique (n = 56) et un groupe appauvri en glucides et enrichi en lipides monoinsaturés (n= 54).

Les patients ont été suivis pendant 1 an et des hyperglycémies provoquées par voie orale (75 g de glucose) ont été réalisées à T0 puis à 3, 6 et 12 mois.

Les résultats montrent que seul le régime comportant des glucides avec index glycémique faible (comportant des aliments vivants) permet de préserver la sécrétion d'insuline, alors même que le poids était similaire dans les trois groupes au début et à la fin de l'étude (16).

Pour conclure cette introduction, les traitements nutritionnels sont en train de s'éloigner d'une vision très « glucocentrique » pour rejoindre des objectifs plus larges avec prise en charge «multifactorielle».



*La première partie :
comprendre le diabète*

I. Définition :

Selon l'OMS, le diabète est défini par : (1)

- Glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1.26g/dl) après un jeun de 8 heures et vérifiée à deux prises
- Ou une glycémie deux heures après une charge de 75g de glucose ≥ 11.1 mmol/L (2g/dl)
- Ou une glycémie ≥ 11.1 mmol/L (2g/dl) quelque soit le prélèvement en présence de signes cliniques.

II. Épidémiologie :

Le diabète type1 et type2 est un problème majeur de santé publique qui touche l'ensemble de la population mondiale et dont l'incidence est en augmentation.

En effet, et selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de diabétiques dans le monde était de 30 millions en 1985, 135 millions en 1995 et de 177 millions en 2000.

Au début des années 2000, l'OMS estimait le nombre de diabétiques dans le monde pour 2025 à plus de 300 millions. En 2012, ce chiffre énorme était déjà largement dépassé avec 347 millions de malades. Maintenant, elle estime que le nombre de diabétiques devrait doubler d'ici 2030. Vu la croissance galopante de la maladie, il est même probable que la réalité soit encore sous-estimée.

Le Maroc compte 1.5 millions de diabétiques, soit 8.3% de la population, mais si des efforts considérables ne sont pas entreprises pour contrecarrer l'avancée de la maladie, ce chiffre passera à 2.6 millions en 2030, soit 9.8% de la population (2).

L'augmentation de l'espérance de vie participe également à l'augmentation de la prévalence du diabète. En effet, il existe une disparité importante selon les âges : 0,4% pour les 0-44 ans, 5,8% pour les 45-64 ans, 13,3% pour les 65-74 ans et 13,4% pour les 75 ans et plus (3).

La prévalence du diabète (le nombre de diabétiques à un moment donné) est en très forte augmentation en raison du mode de vie moderne. Le diabète de type 2 est le plus répandu puisque il touche plus de 90% des diabétiques. La maladie évolue progressivement sur une quinzaine d'année ou plus.

Normalement, les malades sont d'abord encouragés à modifier leur alimentation et leur hygiène de vie pour ralentir la progression de la maladie puis ils prennent une médication sans insuline. Si la progression de la maladie n'est pas arrêtée ou n'est pas suffisamment ralentie par une meilleure hygiène de vie, les malades deviennent dépendants d'injections d'insuline comme les diabétiques de type 1.

Le profil des diabétiques de type 2 a évolué depuis une trentaine d'année. La maladie concernait essentiellement des personnes de plus de 60 ou 70 ans. Avec la progression de l'obésité, il n'est plus rare de voir des diabétiques de type 2 de moins de 50 ans.

Dans le monde entier, le diabète progresse. La prévalence de cette maladie est de 3,3% dans les pays en développement, qui sont également concernés, avec une croissance très forte. Dans ces pays, les facteurs favorisant le développement du diabète se sont accumulés sur une très courte période (4).

« L'épidémie de diabète » se répand très rapidement dans tous les pays où l'offre alimentaire devient surabondante et la sédentarité devient la règle. Le rythme de vie imposé dans les pays industrialisés l'aggrave un peu plus.

Une épidémie correspond à la propagation rapide d'une maladie sur un lieu et une période donnés, le plus souvent, pour les maladies contagieuses. Toutefois, il trouve également toute sa valeur pour qualifier le développement des maladies non infectieuses comme le diabète.

Le 25 avril 2011, l'OMS a publié le premier rapport international sur les maladies non transmissibles. Établi sur les statistiques sanitaires mondiales de 2011, le constat devient alarmant puisque, depuis plusieurs décennies, les maladies infectieuses cèdent la place, aux premiers rangs des causes de mortalité dans le monde, aux maladies non transmissibles.

En 2008, 57 millions de décès ont été recensés dans le monde, 36 millions de tous ces décès, soit près de deux tiers, sont dus à des maladies non transmissibles. Parmi ces dernières, les plus importantes sont le diabète (3,2 millions de tous les décès soit 5,6%), les maladies cardiovasculaires (17,1 millions soit 30%), les cancers (8 millions soit 14%) et les maladies respiratoires chroniques (près de 10 millions soit plus de 17,5%).

Au cours de ces dernières décennies, le tableau des maladies humaines a bien changé. Aujourd'hui, l'homme meurt moins des maladies infectieuses et beaucoup plus des maladies non transmissibles. On entend souvent parler des progrès de la médecine ainsi que de la découverte des antibiotiques et des campagnes de vaccinations qui ont permis de faire régresser les maladies infectieuses.

Cependant, l'accès à l'hygiène, à l'eau potable et la possibilité de manger à sa faim sont pourtant des éléments déterminants. D'un autre côté, il est courant d'attribuer une part importante de l'accroissement des maladies non transmissibles au vieillissement de la population.

Malheureusement, on oublie bien vite que l'hygiène de vie s'est fortement dégradée au cours de 40 dernières années. C'est bien ce que précise le rapport de l'OMS en évoquant la propagation des facteurs de risque associés à la mondialisation et à l'urbanisation. Le vieillissement de la population n'apparaît donc plus comme la raison majeure de la progression des maladies non transmissibles. Le constat devient implacable en sachant que ces maladies sont de plus en plus fréquentes dans chaque tranche d'âge de la population.

Pour l'OMS, quatre facteurs de risque représentent les principales causes évitables du développement des maladies non transmissibles. Ces causes sont bien connues : l'alcool, le tabac, la sédentarité et la mauvaise alimentation, auxquelles le rapport ajoute d'autres causes métaboliques et physiologiques. On trouve qu'il sera judicieux d'ajouter que le manque de repos, le stress et la pollution engendrent des perturbations métaboliques et physiologiques.

Le nombre de personnes atteintes par des maladies non transmissibles croît régulièrement depuis des décennies.

Selon l'InVS (Institut de veille sanitaire français), le nombre de diabétiques médicalement suivis en France a progressé de 1,6 millions à 3 millions au cours de ces dix dernières années (4).

Les trois pays les plus affectés sont l'Inde, la Chine et les Etats Unis (fig.1) (5) ;

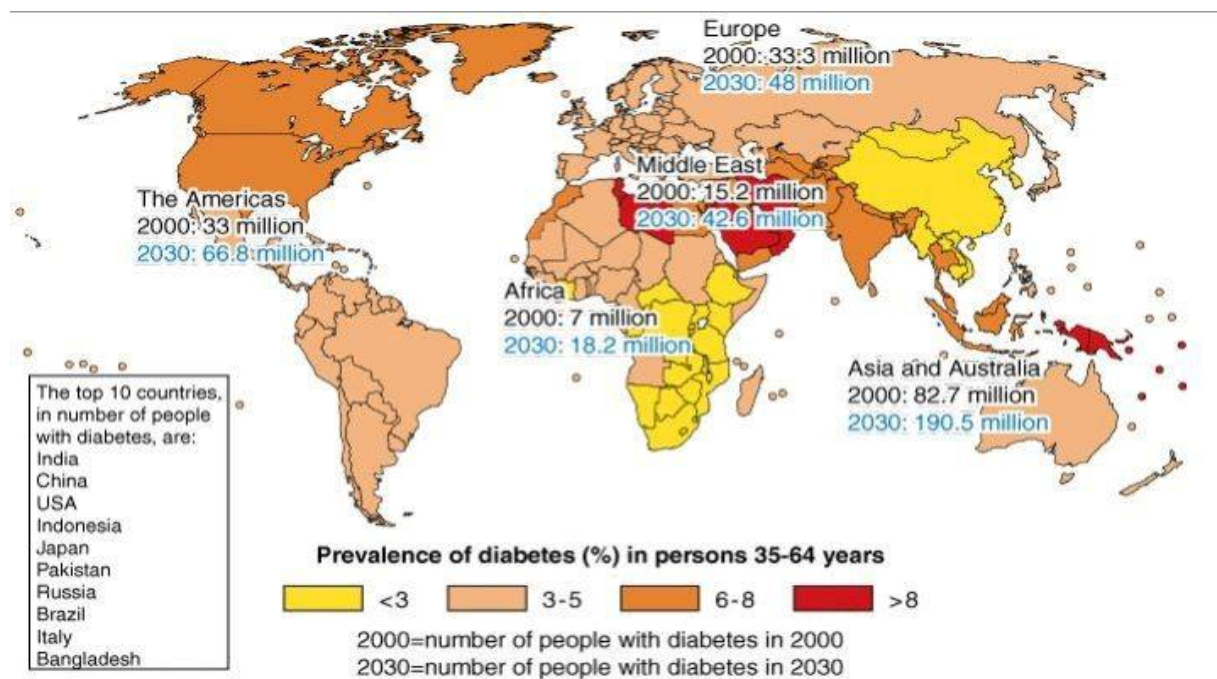


Figure1 : prévalence of diabetes world map, WHO, diabetes programme :

III. Les différents types du diabète :

1. Le diabète de type 1 :

Notre organisme obtient l'énergie qui lui est nécessaire en transformant en glucose (ou sucre) des aliments comme le pain, les pommes de terre, le riz, les pâtes alimentaires, le lait et les fruits. Pour pouvoir utiliser ce glucose, l'organisme a besoin d'insuline, une hormone qui aide le corps à contrôler le niveau de glucose dans le sang. Le diabète de type 1 se développe quand le pancréas ne produit pas d'insuline. Si on est atteint de diabète de type 1, le glucose s'accumule dans notre sang au lieu d'être utilisé pour la conversion en énergie.

On sait que rien ne permet de le prévenir et que le problème n'est pas dû à un apport excessif de sucre. Le système de défense de l'organisme attaque les cellules, qui produisent l'insuline, par erreur, mais on ignore pour quelle raison cela se produit. On établit en général le diagnostic du diabète de type 1 avant l'âge de 30 ans, le plus souvent au cours de l'enfance ou de l'adolescence (6).

Autrement, le diabète de type 1 est causé par la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans, dans le pancréas, ce qui entraîne un défaut de la sécrétion d'insuline.

La pathologie apparaît souvent chez l'enfant et le jeune adulte, avec un début brutal (7).

2. Le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente du diabète. Il correspond à une diminution de la sécrétion d'insuline et une résistance des tissus à son action. Il peut évoluer sans symptômes pendant plusieurs années et même être découvert à l'apparition de complications. Le dépistage est recommandé à partir de 45 ans. Des facteurs tels que le surpoids et l'obésité augmentent le risque de survenue de ce type de diabète (7).

Dans ce type de diabète, le foie fabrique trop de sucre, le muscle ne l'assimile pas assez et le pancréas ne parvient plus à fabriquer assez d'insuline. Tout se passe comme si l'insuline, comparée à une clef, ne parvenait pas à ouvrir la serrure qui permet au sucre, source d'énergie de la cellule, d'y pénétrer. Au bout du compte, le sucre s'élève dans le sang, ne fournit pas correctement de l'énergie à l'organisme et finit par encrasser les vaisseaux sanguins. Au fil du temps, il est nécessaire de combiner plusieurs traitements (8).

3. Autre type de diabète :

Mis à part les diabètes de type 1 et 2, il existe d'autres types de diabète moins fréquents.

3.1. le diabète gestationnel :

Le plus souvent transitoire car lié à une résistance à l'insuline pendant la grossesse mais peut également persister après (4).

3.2. Diabète secondaire à certaines maladies :

Le diabète peut se déclarer chez les personnes souffrant ou ayant souffert de certaines maladies ou conditions de santé, telles que :

- Syndromes génétiques (syndrome de Down, ataxie de Friedreich, syndrome de Turner, etc.)
- Infections virales (rubéole congénitale, cytomégalovirus, etc.)
- Maladies endocriniennes (syndrome de Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie, etc.)
- Maladies pancréatiques (fibrose kystique, cancer, pancréatite, pancréatectomie, etc.)

3.3. Diabète secondaire à la prise de médicaments :

Certains médicaments peuvent faire apparaître le diabète, de façon temporaire ou permanente, tels que :

- Glucocorticoïdes
- Médicaments prescrits pour éviter le rejet suite à une transplantation d'organes (cyclosporine A)
- Médicaments anticancéreux (méthotrexate)
- Certains médicaments pour traiter l'hypertension (hydrochlorthiazide)
- Certains médicaments pour traiter l'hypercholestérolémie (statines)
- Médicament antiépileptique (Acétazolamide)
- Médicaments pour traiter certains problèmes de santé mentale (clozapine)

3.4. Diabète MODY et LADA :

Certaines personnes vivent avec une forme de diabète qui ne peut être classée comme étant de type 1 ou 2. Il s'agit de rares cas, dans lesquels le diagnostic est difficile à poser, ou éventuellement remis en question en raison d'une évolution inattendue ou atypique de la maladie.

➤ MODY (Maturity Onset Diabetes of de Young)

Le diabète MODY est une forme de diabète rare qui se déclare généralement avant l'âge de 25 ans et chez des individus de poids normal. Bien que ses caractéristiques correspondent habituellement à celles du diabète de type 1, ce dernier ressemble davantage au diabète de type 2 : entre autres, les symptômes au moment du diagnostic sont moins prononcés que dans le diabète de type 1 et il y a absence d'acidose.

Ce diabète est caractérisé par une anomalie de la sécrétion de l'insuline due à une mutation génétique. Cette condition est fortement héréditaire; les risques de la transmettre à son enfant sont de 50 % lorsque l'on en est porteur.

Le MODY est souvent diagnostiqué en premier lieu comme un diabète de type 1. Par contre, il requiert des quantités étonnamment peu élevées d'insuline, et ce, de façon prolongée. Une évolution atypique peut aussi être un indice qu'il s'agit d'un diabète MODY plutôt que de type 1. Si l'on soupçonne ce type de diabète, il est possible d'effectuer des tests génétiques pour identifier le gène muté.

Le MODY peut parfois être traité autrement qu'avec des injections d'insuline, car le pancréas sécrète encore de l'insuline, contrairement à la personne diabétique de type 1, dépendante aux injections d'insuline pour assurer sa survie.

➤ **LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)**

Le diabète LADA apparaît généralement chez les adultes de 30 à 50 ans. Comme le diabète de type 1, il comporte une composante auto-immune, caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sang. Ces anticorps engendrent une destruction lente et progressive des cellules bêta du pancréas (cellules responsables de la production de l'insuline), augmentant le risque de progresser rapidement vers une dépendance à l'insuline.

Il se distingue par contre du diabète de type 1 par une progression plus lente vers la destruction complète des cellules bêta. Il ne requiert pas nécessairement d'insuline dès le diagnostic et peut ainsi laisser croire à un diabète de type 2. Il peut s'écouler entre 6 mois et 6 ans avant que l'insuline ne devienne nécessaire au traitement (9).

IV. Pourquoi devient-on glycémiques : (10)

Que ce soit dans le DID ou DNID, les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque majeurs d'apparition de la maladie chez les descendants. C'est pourquoi la prévention doit être plus attentive dans les familles à risque.

Les diabètes de type1 et de type2 sont des maladies totalement différentes même si, finalement, elles aboutissent à un mauvais fonctionnement du pancréas.

Le diabète de type1 ou diabète insulino-dépendant (DID) touche surtout les jeunes. Il est lié à une destruction plus ou moins totale des cellules du pancréas qui fabriquent l'insuline : les cellules beta des îlots de Langerhans. Cette destruction est liée à un dysfonctionnement du système immunitaire. Pour des raisons encore mal connues, l'organisme fabrique des anticorps qui détruisent ses propres cellules pancréatiques, c'est un phénomène auto-immun.

La production d'insuline devient nulle et le diabète apparaît de façon "définitive" car on ne sait pas « réparer » le pancréas. Le seul traitement est alors l'insuline.

Les causes exactes du DIN sont mal connues mais nous savons qu'il est d'origine génétique et qu'il est très difficile de prévenir son apparition.

Les gènes impliqués dans le DID sont très différents de ceux qui semblent en cause dans le DNID.

Le diabète de type 1 qui est d'emblée insulino-dépendant est toujours lié à une prédisposition génétique impliquant essentiellement le système immunitaire, cette prédisposition peut être suspectée par le « typage HLA »

Mais cet élément ne suffit pas à expliquer l'apparition de la maladie. Il faut aussi que l'individu présentant une génétique défavorable soit mis en présence de facteurs déclencheurs environnementaux.

On a aucune preuve formelle sur les origines exactes de cette maladie mais on sait qu'elle est multifactorielle et polygénique alors qu'elle n'est pas liée à un seul gène et qu'elle peut être expliquée par l'interaction entre ces gènes « facilitateurs » et des événements extérieurs comme certains microorganismes, le stress, un vaccin ou tout autre élément pouvant perturber le système immunitaire.

Malheureusement, lorsque le diagnostic de DID est posé, il est trop tard pour faire machine arrière, le pancréas est déjà détruit par le système immunitaire dérégulé et la maladie est "définitivement" installée.

Certaines personnes peuvent manger beaucoup de sucres, ne jamais grossir et ne jamais avoir de diabète. Il y a des gènes « protecteurs » comme il y a des gènes « facilitateurs ».

Nous ne sommes pas égaux, à chacun sa fragilité mais si nos parents sont obèses ou diabétiques, ces maladies ne sont pas des fatalités. Il faudra être plus attentif que d'autres certes, mais la prévention par l'hygiène de vie est possible.

Mais pour le diabète non insulino-dépendant (DNID) : deux causes interagissent.

➤ **L'organisme ne réagit plus aussi bien aux sécrétions d'insuline :**

Pour les gens qui souffrent de l'obésité, les adipocytes gorgés de graisse deviennent progressivement insensibles à l'insuline. Le sucre ne pouvant plus pénétrer dans ces cellules, il s'accumule dans le sang.

Au début, cela se fait de façon insidieuse, on appelle ce phénomène « l'intolérance au glucose » ou « prédiabète ».

La glycémie à jeun est normale mais quand on mange trop de sucre, cette glycémie s'élève anormalement. A ce stade, tout est encore réversible grâce à un régime adapté.

Puis un vrai diabète va apparaître malgré une sécrétion d'insuline normale voire élevée.

Ce mécanisme est le plus fréquent au début de la maladie et on comprend mieux pourquoi l'obésité fait le lit du diabète et pourquoi les fréquences de ces deux maladies suivent des courbes parallèles

Le diabète non insulino-dépendant peut devenir insulino-dépendant. Dans le DNID, c'est à l'épuisement progressif du pancréas endocrine que nous assistons. Ce phénomène, heureusement tardif et évitable, peut obliger un patient âgé, diabétique depuis de longues années, à se traiter par des injections d'insuline.

➤ **le pancréas va « s'épuiser » progressivement et sécréter de moins en moins d'insuline :**

Cela arrive souvent après plusieurs années de diabète voire « prédiabète ». L'organisme doit alors faire face à une baisse de la sensibilité à l'insuline

aggravée par une faible sécrétion de cette hormone. Le diabète devient de plus en plus grave.

Il existe des médicaments en comprimés qui stimulent la sécrétion de l'insuline mais ils peuvent devenir insuffisants et le médecin peut être dans l'obligation de mettre le patient sous insuline injectable.

Le DNID peut être favorisé par une prédisposition génétique multiple et complexe pouvant concerner :

- Les gènes de l'obésité
- Les gènes du diabète
- Les gènes de vieillissement
- Les gènes de sensibilité à certains agresseurs extérieurs comme les virus, les toxiques, les vaccins et l'alimentation.

Mais la transmission du DNID se fait surtout par « mimétisme » car la principale cause de cette maladie, c'est l'alimentation. Or, il est prouvé que les habitudes alimentaires sont essentiellement transmises des parents aux enfants par « l'exemple ». Ce sont l'éducation et les coutumes socioculturelles qui créent les habitudes alimentaires.

La télévision, la publicité, l'industrie agro-alimentaire sont aussi parmi les principales causes de notre alimentation désordonnée mais ces incitations à manger vite et mal ne peuvent être entendues que par des individus n'ayant pas reçu d'éducation nutritionnelle (10).

V. Le diagnostique du diabète :

1. Sur le plan clinique :

Bien qu'un certain nombre de personnes ne présentent aucun symptôme, la plupart du temps les personnes atteintes **d'un diabète de type 1** observent les signes et symptômes d'hyperglycémie (une concentration de sucre sanguin élevée) ci-après :

- une vision floue ;
- une diminution de l'acuité mentale ;
- une soif et une faim extrêmes ;
- de la fatigue ;
- un besoin fréquent d'uriner ;
- de fréquentes infections cutanées ;
- une perte de poids malgré un appétit accru ;
- une cicatrisation des plaies plus lente.

Des soins en urgence sont nécessaires dans certains cas, quand des symptômes de sucre sanguin très élevé apparaissent, notamment :

- de la confusion ;
- une accélération du rythme respiratoire ;
- une haleine fruitée (un signe d'acidocétose diabétique) ;
- une perte de coordination dans les mouvements ;
- de la douleur dans l'abdomen ;

- un secouement ;
- des difficultés d'élocution ;
- une perte de connaissance ;
- de la nausée ;
- des vomissements ;
- des battements de cœur rapides.

Il est vraiment crucial d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des symptômes précités apparaît.

Les personnes atteintes **d'un diabète de type 2** peuvent ne présenter aucun symptôme pendant plusieurs années ou décennies, mais au fur et à mesure que l'affection évolue et que le taux de sucre sanguin s'élève, les symptômes apparaissent. Les personnes atteintes d'un diabète de type 2, pourraient observer les signes et les symptômes ci-après :

- un besoin de boire et de manger accru;
- un besoin fréquent d'uriner;
- une diminution de la sensibilité ou un engourdissement des mains et des pieds;
- un état de faiblesse générale;
- de fréquentes infections de la vessie et du vagin;
- l'impuissance ;
- un ralentissement de la cicatrisation, des coupures ou des lésions;

- une sécheresse de la peau accompagnée d'une démangeaison;
- une vue trouble.

Malheureusement, dans beaucoup de cas, le diabète de type 2 passe inaperçu pendant plusieurs années et le diagnostic n'en est posé que lors d'une consultation médicale pour des symptômes de diabète.

2. Sur le plan biologique :

Le diagnostic de diabète peut être posé à partir d'analyses de sang toutes simples.

Le médecin pourrait poser un diagnostic de diabète si la glycémie après 8 heures de jeûne est de 7,0 mmol/L (126 mg/dl) ou plus. Si le taux de glucose sanguin à jeun se situe entre 6,1 mmol/L (110 mg/dl) et 6,9 mmol/L (124 mg/dl), cela pourrait signaler la présence d'une affection appelée anomalie de la glycémie à jeun, ou prédiabète, qui pourrait se transformer en diabète un jour.

Le médecin peut également diagnostiquer le diabète en utilisant une analyse sanguine appelée hémoglobine glyquée (fraction A1c) qui reflète le taux moyens de glucose sanguin au cours des 2 ou 3 derniers mois. Le médecin pourra diagnostiquer le diabète si le taux d'hémoglobine glyquée est de 6,5 % ou plus. Si ce taux est compris entre 6,0 % et 6,4 %, le médecin pense au prédiabète.

La détermination du type du diabète se fait par la détection des auto-anticorps :

- ICA : Ac anti-ilots de Langherans, présents chez 60% à 85% des diabétiques type1 au moment du diagnostique.

- GAD : Ac anti-glutamate-décarboxylase, présents chez 80% à 90% des diabétiques type1 au moment du diagnostique. Et ils peuvent être présents 10 ans avant le diagnostique.
- IA2 : Ac anti-protéine A2 des cellules beta de l'îlot pancréatique, témoins de l'imminence de la maladie.
- Insuline : présents chez 30% à 60% des diabétiques de type1 au moment de diagnostique avant injection d'insuline.

Le médecin peut également diagnostiquer le diabète au moyen d'une glycémie effectuée au hasard. Il s'agit d'une mesure du taux de glucose sanguin faite à n'importe quel moment de la journée, sans tenir compte des repas. Si ce taux est égal ou supérieur à 11,1 mmol/L (200mg/dl), le médecin peut diagnostiquer le diabète.

Les médecins peuvent aussi poser le diagnostic de diabète en se basant sur les résultats d'une méthode appelée épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO). Cet examen consiste à ingérer 75 g de glucose à la suite d'une période de jeûne. Le sucre sanguin est mesuré durant le jeûne puis toutes les 2 heures après l'ingestion. Le médecin peut diagnostiquer le diabète si le taux de sucre sanguin est supérieur à 11,1 mmol/L (200mg/dl) après 2 heures. Si le taux de sucre sanguin se trouve entre 7,8 mmol/L (140mg/dl) et 11,0 mmol/L (198mg/dl), il est possible d'avoir une intolérance au glucose ou un prédiabète.

Il est important de préciser qu'une seule mesure élevée du taux de sucre ne signifie pas qu'une personne fait du diabète. À moins que le patient ne présente pas des symptômes du diabète, le médecin a besoin d'au moins 2 mesures élevées de glucose sanguin ou d'hémoglobine glyquée pour établir un diagnostic (11).

VI. Les complications du diabète :

Les complications associées au diabète à long terme affligent une proportion importante des diabétiques : environ 4 sur 10 en souffrent, indépendamment du type de diabète.

Un taux de glucose sanguin (ou glycémie) trop élevé, même de façon périodique, peut occasionner avec le temps de graves problèmes de santé.

Plus le diabète apparaît tôt dans la vie, plus le risque de complications s'accroît. Il est cependant tout à fait possible de retarder ou de prévenir la majorité des complications par un contrôle strict de la glycémie.

Un diabète non diagnostiqué ou mal contrôlé peut aussi entraîner de graves complications aiguës, qui sont des urgences médicales.

1. Complications aiguës du diabète :

Acidocétose diabétique:

Il s'agit d'un état qui peut être fatal. Lorsque l'organisme manque d'insuline, il remplace le glucose par un autre carburant : les acides gras. Cela produit des corps cétoniques qui, eux, augmentent l'acidité de l'organisme.

Elle se manifeste par une haleine fruitée, une déshydratation, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. En cas d'absence de prise en charge médicale, une respiration difficile, un état de confusion, le coma et la mort peuvent survenir.

Dans ce cas, la glycémie est le plus souvent autour de 20 mmol/l (360 mg/dl) et parfois plus, alors, il faut se rendre au service d'urgence d'un hôpital.

État hyperosmolaire :

Lorsque le diabète de type 2 n'est pas soigné, le syndrome hyperosmolaire hyperglycémique peut se manifester. Il s'agit là d'une véritable urgence médicale qui est fatale dans plus de 50 % des cas.

Cet état se manifeste par l'augmentation des mictions, une soif intense et d'autres symptômes de déshydratation (perte de poids, perte de l'élasticité de la peau, assèchement des muqueuses, accélération du rythme cardiaque et hypotension artérielle), et une glycémie qui dépasse 33 mmol/l (600 mg/dl).

Il est nécessaire de se rendre au service d'urgence d'un hôpital.

2. Complications à long terme :

Pratiquement, toutes les parties du corps peuvent subir les contrecoups d'un diabète mal contrôlé : le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins, les yeux, le système nerveux, etc.

Autant d'organes peuvent être touchés car, avec le temps, l'hyperglycémie affaiblit les parois des petits vaisseaux sanguins qui approvisionnent tous les tissus en oxygène et en éléments nutritifs.

Troubles oculaires : Le diabète peut conduire à une détérioration progressive de la vision. Il peut aussi mener à la formation de cataractes et au glaucome, même à la perte de la vue. Les troubles oculaires constituent la complication du diabète la plus fréquente. Pratiquement, toutes les personnes souffrant du diabète de type 1 en développent, tandis qu'ils touchent 60 % des diabétiques de type 2. La rétine est la partie de l'œil la plus souvent touchée, mais d'autres parties peuvent l'être aussi.

Neuropathie : La neuropathie est le nom donné aux affections qui touchent les nerfs et qui peuvent être passablement douloureuses, quelle qu'en soit la cause. Elle se forme dans les 10 premières années du diabète chez 40 à 50 % des personnes diabétiques de type 1 ou 2. La neuropathie découle d'une mauvaise circulation sanguine (donc d'un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) et du taux élevé de glucose qui altère la structure des nerfs. Le plus souvent, le sujet ressent des picotements, des pertes de sensibilité et des douleurs qui se manifestent d'abord au bout des orteils ou des doigts, puis remontent progressivement le long des membres atteints. La neuropathie peut aussi toucher les nerfs qui contrôlent la digestion, la pression sanguine, le rythme cardiaque, les organes sexuels et la vessie.

Sensibilité aux infections : L'élévation de la glycémie et la fatigue parfois engendrées par la maladie rendent les diabétiques plus à risque d'infections périodiques parfois difficiles à guérir, parce que Les diabétiques de type 2 ont un nombre réduit de cellules immunitaires NK (natural killer), censées lutter contre les infections et les tumeurs (12). Il peut s'agir d'infections de la peau, des gencives, des voies respiratoires, du vagin ou de la vessie. En outre, le diabète peut ralentir le processus de cicatrisation, ce qui peut causer des infections récalcitrantes dans les plaies. Les infections aux pieds sont les plus fréquentes. En partie dues à la neuropathie, elles peuvent s'accompagner d'ulcères.

Néphropathie : Le terme néphropathie provient du grec *nephros* = rein. Le tissu des reins est constitué d'une multitude de minuscules vaisseaux sanguins qui forment un filtre dont le rôle est d'éliminer les toxines et déchets du sang. comme la concentration en glucose reste élevée dans le sang dans les deux types

de diabète et ce sucre en excès a des effets néfastes sur le système vasculaire dont la paroi artérielle perd sa souplesse et l'endothélium, la couche cellulaire interne des vaisseaux sanguins, cesse de produire des facteurs vasomoteurs qui assurent la contraction ou la dilatation des vaisseaux. Les petits vaisseaux des reins peuvent en être affectés au point d'entraîner une détérioration progressive des reins qui se manifestera par divers problèmes, allant de l'insuffisance rénale à la maladie rénale irréversible. Notons que l'hypertension participe aussi considérablement à la néphropathie.

Maladies cardiovasculaires : Le diabète contribue à l'émergence des maladies cardiovasculaires. Elles sont de 2 à 4 fois plus fréquentes chez les diabétiques que dans la population générale. Un taux élevé de glucose dans le sang contribue à la coagulation du sang. Avec le temps, le risque d'obstruction de vaisseaux sanguins près du cœur (infarctus) ou au cerveau (AVC) augmente. L'âge, l'hérédité, l'hypertension, l'embonpoint, le tabagisme et la dyslipidémie accroissent aussi les risques. Les diabétiques de type 2 ont souvent un profil qui les rend au départ plus à risque de ce genre de maladie.

En moyenne, les personnes diabétiques de type 2 mourront de 5 à 10 ans plus tôt que celles qui n'ont pas le diabète. Cela est surtout attribuable aux maladies cardiovasculaires (13).



*La deuxième partie :
le traitement médicamenteux
Du diabète*

I. Le traitement oral du diabète: Diabète Non Insulino Dépendant DNID

Seul le diabète non insulino-dépendant est ici concerné car l'insuline ne peut être administrée en comprimé. Les médicaments viennent aider un régime qui perd son efficacité.

Tous les spécialistes sont d'accord pour dire que le premier traitement de DNID est le régime alimentaire adapté. Avant tout régime où les quantités de sucre sont contrôlées, équilibrées, il faut aussi un régime aidant à la réduction pondérale en cas d'obésité (1).

Le régime alimentaire adapté, la reprise d'une activité physique et l'arrêt du tabac sont préconisés. Si au bout de 4 à 6 mois de ce traitement l'HbA1c reste supérieure à 7 %, le médecin choisira alors un antidiabétique oral (2).

On compte cinq grandes familles médicamenteuses dans le traitement du diabète : (1)

1. Les sulfamides hypoglycémiantes:

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline sans influencer sa synthèse. Les effets extra pancréatiques des sulfamides hypoglycémiantes demeurent actuellement hypothétiques. Les sulfamides hypoglycémiantes se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules bêta-pancréatiques. La liaison des sulfonylurées à leurs récepteurs spécifiques entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP dépendant de la cellule bêta-pancréatique source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le

cytoplasme des cellules bêta-pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose (**Fig. 2**).

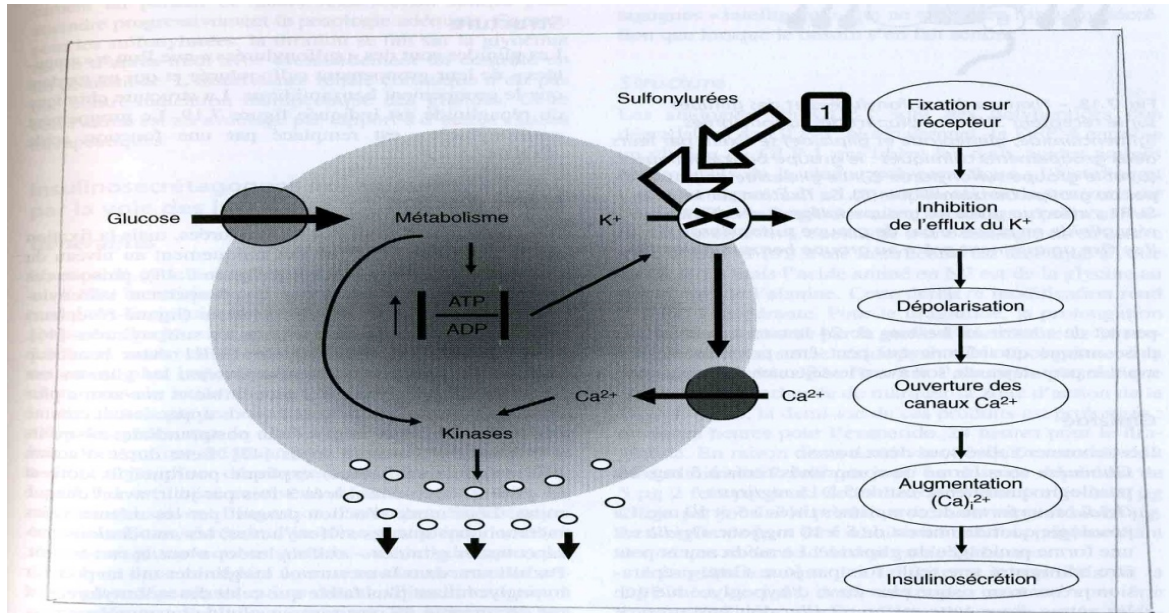


Figure2 : Mode d'action des sulfonylurées pour stimuler la sécrétion insulinique au niveau des cellules beta de Langherans

Les sulfamides hypoglycémiantes ont une structure de base de sulfonylurée et sont entièrement absorbés au niveau digestif. Il s'agit de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Selon leur polarité et leur liposolubilité, l'on distingue les sulfamides de première génération de ceux de seconde génération, doués de propriétés hypoglycémiantes plus puissantes. Les sulfamides hypoglycémiantes sont métabolisés dans le foie et excrétés principalement dans les urines. La demi-vie plasmatique ne reflète pas la durée de l'effet hypoglycémiant (demi-vie biologique ou durée d'action). **Le tableau1** résume leurs principales caractéristiques pharmacologiques. De nombreux

médicaments interagissent avec les sulfamides hypoglycémiants et sont capables de potentialiser (**Tableau 2**) ou d'antagoniser leur action (**Tableau 3**) (3) (4).

Tableau 1 : les sulfamides hypoglycémiants :

Sulfamides hypoglycémiants	Spécialités	Dosage	Dose/jour Min-max
Carbutamide	Glucidoral® cp séc	500 mg	500 - 1000 mg
Glibenclamide	Daonil® cp séc, Hemi-Daonil® cp, Daonil® Faible cp, Euglucan® cp séc, Miglucan® cp séc	5 mg 2.5mg 1.25 mg 5 mg 2.5 mg	1.25- 15mg
Glibornuride	Glutril® cp séc	25mg	12.5- 75 mg
Gliclazide	Diamicron® cp à lib modifiée, cp séc	80mg	80-240mg
Glimépiride	Amarel® cp	1 mg 2mg 3mg 4mg	1mg-6mg
Glipizide	Glibénèse® cp séc, minidiab® cp séc, ozidia® cp à lib prolongée	5 mg 5 mg 5mg et 10 mg	2.5-15mg 2.5-15mg 5-20mg

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiantes, potentialisation et risque de survenue d’hypoglycémies :

Produits	Effets de l’association	Recommandation	Conduite à tenir
Miconazole (voie général, gel buccal)	Augmentation de l’effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.	Association contre-indiquée	
Phénylbutazone (voie général)	Augmentation de l’effet hypoglycémiant des sulfamides (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination).	Associations déconseillées	Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l’autosurveillance ; adapter s’il y a lieu la posologie pendant le traitement par l’anti-inflammatoire et après son arrêt.
Alcool	Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition de réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique.	Déconseillé	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l’alcool.
Bétabloquants	Tous les bêta-bloquants masquent certains symptômes de l’hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêta-bloquants non cardio-sélectifs augmentent l’incidence et la sévérité de l’hypoglycémie.	Associations nécessitant des précautions d’emploi	Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l’autosurveillance glycémique.

Produits	Effets de l'association	Recommandation	Conduite à tenir
Fluconazole	Augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.	Associations nécessitant des précautions d'emploi	Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.
Inhibiteurs enzymatiques	L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle. Une hypothèse avancée serait une amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline.	Renforcer l'autosurveillance glycémique.	Renforcer l'autosurveillance glycémique.

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémisants, antagonistes et diminution de l'efficacité :

Produit	Effet de l'association	Recommandation	Conduite à tenir
Danazol	Effet diabétogène du Danazol	Association déconseillée	Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le Danazol et après son arrêt.
Chlorpromazine (neuroleptiques)	A fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline)	Précautions d'emploi	Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt
Glucocorticoïdes (voie générale et locale: intra articulaire, cutanée et lavement rectal)	Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).	Précautions d'emploi	Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
Progestatifs	Effet diabétogène des progestatifs macrodosés.	Précautions d'emploi	Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les progestatifs et après son arrêt.
Ritodrine, Salbutamol, Terbutaline (voie intraveineuse)	Elévation de la glycémie par les bêta-2-stimulants.	Précautions d'emploi	Renforcer l'auto surveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline.

Les spécialités à base des sulfamides hypoglycémiantes se trouvent sous forme de comprimés sécables, comprimés à libération modifiée et comprimés à libération prolongée, elles sont indiquées dans le traitement de diabète non insulino-dépendant en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

Elles sont réservées à l'adulte, et comme tout agent hypoglycémiant, les posologies doivent être adaptées à chaque cas particuliers.

Elles ne doivent absolument pas être administrées dans les cas suivants :

- Une hypersensibilité à un des sulfamides hypoglycémiantes ou à l'un des excipients utilisés.
- Diabète insulino-dépendant et en particulier diabète juvénile, diabète acidocétosique, pré-coma diabétique
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Porphyrurie
- Traitement par le miconazole
- allaitement

Comme il est déconseillé de les associer avec des spécialités à base de phénylbutazone et du danazol car l'effet hypoglycémiant devient majoré **(5)**.

Le tableau 3 présente les sulfamides hypoglycémiantes et les spécialisées existantes **(6)**.

2. Les biguanides : la metformine (5)

La metformine (diméthylbiguanide) est utilisée depuis 1957 comme agent anti-diabétique. Les autres biguanides (phenformine) ne sont plus commercialisés. L'absorption intestinale de la metformine est incomplète, concernant 70 à 80 % de la dose ingérée. La metformine se distribue rapidement dans son espace de diffusion et s'accumule dans le tube digestif, les glandes salivaires et le rein. La metformine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée. L'acarbose diminue l'absorption intestinale de la metformine alors que la cimétidine inhibe sa sécrétion tubulaire rénale.

Les biguanides sont contre indiquées durant la grossesse et l'allaitement (7).

De manière globale, la metformine est un biguanide constitué par deux unités guanidiques. Elle agit sur l'insulinorésistance. Son action est plus marquée sur l'hépatocytes que sur les cellules périphériques (21).

C'est pour cette raison qu'elle agit davantage pour freiner la production hépatique de glucose que pour stimuler l'utilisation de glucose par les cellules périphériques. La metformine apparaît en particulier comme un inhibiteur de la néoglucogenèse à partir des lactases. C'est également un inhibiteur de la lipolyse. Elle diminue la concentration plasmatique des acides gras libres et par ce biais elle renforce l'action de l'insuline au niveau du foie et des tissus. Au cours des dernières années, plusieurs travaux ont tenté de préciser l'action de la metformine. Certains suggèrent que la metformine modifie les propriétés des membranes cellulaires en restaurant leur fluidité qui serait perturbée par les

phénomènes de glycation non enzymatique liés à l'hyperglycémie. Il a été également suggéré depuis de nombreuses années que la metformine est un inhibiteur de la chaîne d'oxydoréduction.

Ce dernier effet semble jouer un rôle dans la freination de la production hépatique du glucose. Plus récemment, il a été évoqué que la metformine pourrait agir en augmentant la phosphorylation et l'activation de la protéine kinase AMP-dépendante (25). L'augmentation de cette enzyme est associée à une translocation du transporteur GLUT-4 vers la membrane cellulaire, à une stimulation de la pénétration du glucose à l'intérieur des cellules musculaires et hépatocytaires, à une augmentation de l'utilisation oxydative des acides gras par les muscles et le foie et à une diminution de la production hépatique de glucose.

L'activation de la protéine kinase AMP-dépendante par la metformine a été évoquée comme une étape indispensable pour l'action de ce médicament (26).

Les doses thérapeutiques maximales de la metformine sont de 2g/jour en dépit de (malgré) messages commerciaux qui préconisent des doses pouvant aller jusqu'à 3g/jour. La metformine est commercialisée sous différentes formes :

Glucophage* 1000, Glucophage* 850 et Glucophage* 500 Cp pelliculé, Metformine biogran* cp pelliculé, Stagid* 700 cp sécable (6).

Le principal effet indésirable de la metformine est la survenue de troubles digestifs, principalement des diarrhées, et pour l'éviter il est conseillé de démarrer le traitement progressivement en sachant que cette mesure n'est pas toujours efficace. L'acidose lactique est la deuxième complication du traitement par la metformine (26). Cette complication grave est aujourd'hui rarissime (rare)

si l'on respecte les contres indications du médicament qui sont en nombre de quatre : l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance respiratoire et de manière plus générale tous les états d'hypoxie.

La compréhension physiopathologique des acidoses lactiques déclenchées par la metformine repose sur la connaissance du cycle de Cori. Les lactates produits par la métabolisation anaérobie du glucose au niveau musculaire sont soit éliminés par le rein, soit captés au niveau de foie pour participer à la néoglucogenèse, laquelle conduit à la libération de glucose qui est utilisé par les tissus périphériques. La metformine, en freinant la néoglucogenèse à partir des lactates, peut conduire à une production excessive de lactate et à un défaut de métabolisation qui peut entraîner une hyper-lactacidémie sévère pour peu que le sujet soit insuffisant rénal chronique et/ou hypoxique.

La survenue d'un infarctus de myocarde, d'un angor instable doit conduire à arrêter la metformine.

En ce qui concerne l'altération des fonctions rénales, une filtration inférieure à 50ml/min devrait conduire à arrêter la metformine.

A titre de précaution, il est conseillé d'arrêter la metformine quelques jours avant une exploration radiologique utilisant des produits de contraste susceptibles de réduire la fonction rénale (14). Le **tableau 4** présente les interactions médicamenteuses avec la metformine (6).

Tableau 4 : Les interactions médicamenteuses qui concernent la metformine :

Produit	Effet de l'association	Recommandation	Conduite à tenir
Alcool	Risque majorée de l'acidose lactique	Déconseiller	Eviter la prise de boisson alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool
Produits de contrastes iodés	Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contrastes iodés, pouvant entraîner une accumulation de la metformine et exposer à un risque d'acidose lactique.	Déconseiller	La metformine doit être suspendre avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduire que 48heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale
Les glucocorticoïdes (voie locale et systémique), les sympathomimétiques beta2 et les diurétiques	Risque d'hyperglycémie	Précaution d'emploi	Informé le patient et contrôler la glycémie. En cas d'échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du traitement par l'autre médicament et après son arrêt.
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC	Risque d'hypoglycémie majoré	Précaution d'emploi	En cas d'échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

3. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase : L'acarbose et le miglitol

Les inhibiteurs des alphaglucosidases ont une structure qui les apparente aux saccharides (13). L'**acarbose** est un pseudotétrasaccharide, tandis que le **miglitol** a une structure de monosaccharide.

Les hydrates de carbones alimentaires sont digérés au niveau du tractus intestinal grâce à des réactions enzymatiques successives. L'amidon est dégradé en maltose et dextrines limites sous l'action des alpha-amylases qui coupent les chaines polymériques du glucose au niveau des liaisons [1-4] (33).

Les alpha-amylases sont présentes dans la salive et le suc pancréatique. Le maltose, le maltotriose et les dextrines limites sont des oligosaccharides qui doivent subir une hydrolyse ultérieure pour être transformés en monosaccharides, lesquels peuvent être absorbés par le tube digestif. Le maltose est hydrolysé par la maltase pour donner deux molécules de glucose, l'isomaltase entraine une hydrolyse au niveau des liaisons [1-6] et débranche les chaines latérales de la chaine principale. C'est elle qui assume donc la dégradation ultime des dextrines limites. En ce qui concerne le saccharose, il est hydrolysé en glucose et fructose par la saccharase. Cet ensemble d'enzymes sont les **alpha-glucosidases**, elles sont localisées dans la bordure en brosse des anthérocytes du petit intestin, leur inhibition compétitive par l'acarbose ou le miglitol ralentit l'absorption des glucides et amortit les perturbations glycémiques postprandiales. L'acarbose est un puissant inhibiteur de la saccharase car son affinité pour cette enzyme est de 104 à 105 fois plus élevée que celle du saccharose (13).

Le **migitol** a un effet inhibiteur sur la saccharase encore plus fort que celui de l'**acarbose**.

L'**acarbose** et le **migitol** sont commercialisés respectivement sous le nom de GLUCOR et DIASTABOL. Les deux médicaments se présentent sous la forme de comprimés dosés à 50 et 100 mg. Pour que l'action inhibitrice de ces médicaments s'exerce pleinement, il faut qu'ils soient administrés avant chaque repas c'est-à-dire trois fois par jour.

Dans la mesure où ces médicaments ne sont pas absorbés par le tube digestif, ils sont dépourvus de toxicité.

Leur effet indésirable le plus incommode est la survenue de troubles digestifs à type de flatulence, de diarrhée, ou d'inconfort abdominal. Ils sont liés à la fermentation des hydrates de carbone non digérés. Afin de les éviter, l'**acarbose** et le **migitol** doivent être prescrits de manière progressive. Le traitement par les alphaglucosidases doit être arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas ces médicaments, même à dose faible (20).

L'**acarbose** ne présente aucune interaction médicamenteuse (6), mais pour le **migitol** on note que :

-La biodisponibilité du Glibenclamide est légèrement diminuée par l'administration concomitante de **migitol**, mais les résultats des études cliniques avec le Glibenclamide montrent qu'il est peu probable que des interactions pharmacocinétiques entre ces agents aient des conséquences d'ordre clinique.

-La biodisponibilité de la metformine est légèrement réduite par l'administration concomitante de **migitol**. La pertinence de ces résultats est inconnue.

- Les adsorbants intestinaux (exemple : charbon actif) et les produits à base d'enzymes digestives responsables de la digestion des hydrates de carbone (exemple : amylase, pancréatine) peuvent diminuer les effets du miglitol et ne doivent donc pas être administrés simultanément au miglitol.

- Le miglitol pouvant entraîner des troubles gastro-intestinaux tels que selles molles et diarrhées, les effets des laxatifs peuvent être majorés. Comme avec toute autre cause de diarrhée, il faut prendre en compte des effets potentiels sur l'activité des médicaments concomitants, particulièrement les préparations à libération prolongée, en raison de la modification possible du temps de transit gastro-intestinal.

- Comme l'administration de miglitol peut réduire l'absorption du propranolol, un ajustement de la posologie de ce médicament peut s'avérer nécessaire en cas d'association avec le miglitol. Toutefois, en ce qui concerne le propranolol, aucune modification des paramètres hémodynamiques n'a été observée au cours des études de pharmacologie.

- L'administration concomitante de miglitol et de digoxine chez des volontaires sains a conduit à une réduction des concentrations plasmatiques en digoxine.

- Aucune interaction n'a été observée entre le miglitol et la nifédipine ni entre le miglitol et les antiacides à base d'hydroxyde de magnésium et d'aluminium (6).

4. Les glitazones ou thiazolidinediones :

Cette nouvelle classe d'insulinosensibilisateurs a été commercialisée à la fin des années 1990. Le premier médicament, la troglitazone, a été retiré assez rapidement en raison de ses effets indésirables, hépatiques en particulier. Aujourd'hui deux glitazones sont utilisés en thérapeutique : la **pioglitazone** et la **rosiglitazone** qui ont des structures voisines (14).

Mode d'action :

Les glitazones sont des substances qui activent un facteur de transcription nucléaire qui appartient à la famille des récepteurs PPAR (27). Cette famille de récepteurs comprend plusieurs sous-familles parmi lesquelles on décrit plusieurs types, en particulier les PPAR γ , qui jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme glucidique, dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et dans la différenciation des adipocytes. Les glitazones agissent en particulier en favorisant l'apoptose des adipocytes libérant moins de cytokines et moins d'acides gras libres (**Fig. 3**).

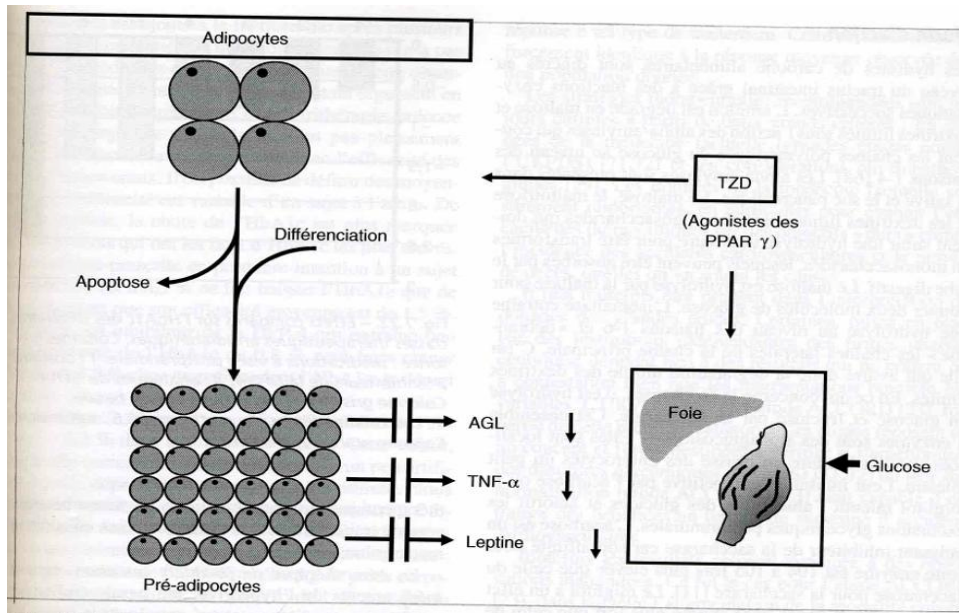


Figure3 : Mode d'action des thiazolidinediones.

“Ces agonistes des PPAR γ ont une action sur trois tissus cibles : le tissu adipeux, le foie et le muscle. Au niveau du tissu adipeux, les thiazolidinediones entraîne une apoptose des « vieux » adipocytes avec formation de « jeunes » adipocytes qui libèrent moins de cytokines et moins d'acides gras. Ces effets contribuent à la diminution de l'insulinorésistance. ”

Il convient de noter que les glitazones agissent davantage sur la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline que sur l'insulinosensibilité des hépatocytes. Pour cette raison, les glitazones sont plus des stimulateurs de l'utilisation périphérique de glucose que des freinateurs de la production hépatique de glucose (21).

Leur action est donc différente de celle de la metformine qui agit plus comme un inhibiteur de la production hépatique de glucose que comme un stimulateur de l'utilisation périphérique, c'est ainsi que les glitazones et la metformine ont des effets complémentaires qui se potentialisent, elles peuvent donc être associées chez le même patient pour exercer des effets additifs sur l'insulinosensibilité et par voie de conséquence sur la baisse de la glycémie.

Doses thérapeutiques :

Les glitazones sont commercialisés sous deux formes : **la pioglitazone** ou **Actos®** est présentée en comprimés dosés à 15 et 30 mg. La dose thérapeutique maximale quotidienne étant de 45mg, **la rosiglitazone** est commercialisée sous le nom d'**Avandia®**, les comprimés étant dosés à 2, 4 et 8 mg, la dose maximale étant de 8 mg/j, il existe des formes commerciales qui associent dans le même comprimé la pioglitazone et la metformine (**Compectat®**) ou la rosiglitazone et la metformine (**Avandamet®**). Ces formes sont destinées à favoriser l'adhérence du patient au traitement en simplifiant la prise médicamenteuse.

Effets indésirables :

L'un des effets indésirables les plus fréquents des glitazones est la prise de poids. Cet inconvénient a été constaté dans toutes les études (28), elle survient surtout dans les premières semaines de traitement pour se stabiliser en général dans un deuxième temps.

Les deux phénomènes qui expliquent la prise de poids sont : l'augmentation de la masse adipeuse et la rétention hydrosodée qui est responsable sur l'œdème des membres inférieures. Dans certains cas, elle peut conduire à la décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique, ces effets

indésirables conduisent à la recommandation d'éviter les traitements par les glitazones chez tous les sujets ayant une insuffisance cardiaque connue (29, 30).

Au cours de ces dernières années, les glitazones ont été l'objet de débats qui ont agité le monde diabétologique. Le début de cette polémique a été lancé par la méta-analyse de Nissen, parue dans le *New England Journal Of Medicine* (31). En analysant 42 études dans lesquelles la rosiglitazone fut impliquée, cet auteur fut amené à conclure que les traitements étaient associés à une augmentation significative du risque d'infarctus de myocarde et de décès par accident cardiovasculaire. Les résultats de Nissen ont été confirmés par la publication des résultats définitifs de l'étude RECORD (32).

Ces résultats conduisent à insister sur le fait que les glitazones ne doivent pas être prescrites à des sujets porteurs d'une insuffisance cardiaque. En cas de doute, un examen cardiologique s'impose avant toute prescription.

Interactions médicamenteuses :

Des études d'interaction ont montré que la **pioglitazone** ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques des médicaments associés (6).

Les études *in vitro* ont montré que **la rosiglitazone** était principalement métabolisée par le CYP 2C8, le CYP 2C9 constituant une voie mineure. Lors de l'administration concomitante de la rosiglitazone et de **gemfibrozil** (un inhibiteur du CYP 2C8), les concentrations plasmatiques de rosiglitazone ont été multipliées par deux. En raison d'un risque potentiel d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants, une diminution de la dose de rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée.

Lors de l'administration concomitante de la rosiglitazone et de la **rifampicine** (inducteur enzymatique de la CYP 2C8), les concentrations plasmatiques de la rosiglitazone ont été diminuées de 66%. Il n'est pas exclu que des autres inducteurs enzymatiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis puissent modifier l'exposition à la rosiglitazone. Une augmentation de la dose de la rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée.

L'administration concomitante d'autres antidiabétiques (comme la metformine, l'acarbose, les biguanides) n'entraîne pas d'interactions pharmacocinétiques significatives avec la rosiglitazone.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration de la rosiglitazone avec la digoxine, la warfarine, la nifédipine, l'éthinyléstradiol et la noréthindione (6).

5. Les glinides : insulinosécréteurs non sulfamides

Cette classe de médicaments ne concerne en France qu'un seul médicament : le **Répaglinide** commercialisé sous le nom de *Novonorm*. Dans d'autres pays, il existe une deuxième forme commerciale des glinides : **Natéglinide (6)**.

Mode d'action :

Il est identique à celui des sulfonylurées mais la fixation sur le récepteur SUR1 se fait uniquement au niveau groupement benzamidique, puisque ces substances ne possèdent pas de groupement sulfonylurée (22). Les glinides ont un pouvoir hypoglycémiant plus faible et une action plus courte. C'est pour cette raison qu'ils apparaissent comme des médicaments de la glycémie

postprandiale lorsqu'ils sont prescrits avant repas (23). Leur durée d'action courte (quelques heures) explique pourquoi ils doivent en général administrés 3 fois par jour avant chaque repas. Leur mode d'action passant par les mêmes voies métaboliques que les sulfonnylurées, les associations thérapeutiques glinides-sulfonnylurées n'ont aucun intérêt, dans la mesure où les glinides ont un pouvoir hypoglycémiant plus faible que les sulfonnylurées, il est déconseillé de prescrire un glinide en remplaçant d'une sulfonnylurée, lorsque la sulfonnylurée ne permet pas d'atteindre les objectifs thérapeutiques (24).

Précaution d'emploi et effets indésirables :

Comme pour les sulfonnylurées, l'effet secondaire le plus ennuyeux est le risque d'hypoglycémie. La survenue d'hypoglycémies est moins fréquente qu'avec les sulfonnylurées car l'action hypoglycémiante est plus courte et moins intense. Malgré cela, il convient de prescrire le médicament en partant de doses relativement faibles pour atteindre progressivement la dose adéquate. Comme pour les sulfonnylurées, la posologie se fait sur la base de la valeur de la glycémie de fin d'après midi avec éventuellement un contrôle en fin de matinée; l'insuffisance rénale chronique n'est pas une contre indication thérapeutiques des glinides, cette observation est un avantage par rapport à d'autres classes thérapeutiques (24).

Interactions médicamenteuses :

On sait que certains médicaments ont une influence sur le métabolisme du glucose, les interactions possibles doivent toujours être prises en compte par le prescripteur.

Les études in vitro montrent que la Répaglinide est essentiellement métabolisée par le CYP 2C8, mais également par le CYP 3A4.

La gemfibrozil (600mg deux fois par jours) est un inhibiteur de la CYP 2C8 alors l'administration concomitante de la Répaglinide (dose unique de 0.25mg) et de la gemfibrozil est contre indiqué.

La triméthoprime (160 mg deux fois par jour) est un inhibiteur modéré de la CYP 2C8 et de la Répaglinide (dose unique de 0.25 mg), cette association est à éviter.

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique de CYP3A4 mais également de la CYP 2CB, donc l'administration concomitante de la rifampicine et de la Répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la posologie du Répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie. Il n'est pas exclu que les autres inducteurs enzymatiques comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis puissent présenter un effet similaire (6).

6. Les nouveaux hypoglycémiantes :

Le Rimonabant (Acomplia®) a d'abord été développé comme traitement de la prise de poids lors du sevrage tabagique, puis comme traitement de l'obésité et enfin, comme traitement hypoglycémiant. Lors de l'étude de RIO Diabète, l'Acomplia® associé à la metformine a montré un gain de 0.7 % d'HbA1c par rapport au placebo. La moitié de ce gain, soit 0.35 point d'HbA1c, était attribué à la perte pondérale, l'autre moitié attribuée à un effet périphérique spécifique sur la graisse viscérale. Le Rimonabant agit en bloquant les récepteurs de type 1 du système endocannabinoïde. Son effet principal semble être son action centrale

sur l'appétit. Le problème concerne sa tolérance psychique. En effet, dans au moins ¼ des cas, le médicament provoque des réactions d'angoisse ou de dépression. C'est la raison pour laquelle il n'a pas été commercialisé aux Etats-Unis et sa commercialisation a été suspendue en Europe.

Les agonistes et les amplificateurs du GLP1 reproduisent ou amplifient les effets du GLP1 sécrété par les cellules L, situées au niveau de l'intestin grêle distal. Le GLP1 augmente l'insulinosécrétion en stimulant l'AMP cyclique. Il s'agit donc d'une voie de signalisation distincte de celle des sulfonylurées qui agissent par la fermeture du canal potassique ATP dépendant. C'est le classique effet incrétine (L'effet **incrétine** est une augmentation de l'insulinémie secondaire à l'administration orale d'une dose de glucose) : à glycémie identique, la sécrétion d'insuline est nettement supérieure lorsque le glucose est absorbé per os que lorsque le glucose est perfusé par voie veineuse. Cette augmentation de l'insulinosécrétion a la particularité de dépendre de la glycémie. L'insulinosécrétion augmente lorsque la glycémie s'élève et diminue lorsque la glycémie baisse, pour revenir à son taux de base lorsque la glycémie redevient normale. Elle respecte donc la régulation physiologique et met à l'abri de l'hypoglycémie. De plus, le GLP1, par une action directe sur la cellule alpha, ou plutôt par une action paracrine (Se dit d'une cellule sécrétrice dont l'action s'exerce sur les tissus voisins 'à côté') passant par la sécrétion d'insuline par les cellules B ou de somatostatine par les cellules delta, diminue la sécrétion de glucagon anormalement élevée en post prandial chez le diabétique de type 2. Le GLP1 a aussi un effet satiétogène (coupe faim ou on a pas faim), à la fois par un ralentissement de la vidange gastrique, et par un effet central. Enfin, chez les rongeurs, le GLP1 a montré sa capacité à stimuler la néogenèse des cellules B et

d'en freiner l'apoptose. Hélas, le GLP1 ne peut pas être utilisé tel quel car il est dégradé très rapidement par une enzyme ubiquitaire, la dipeptyl peptidase IV (DPP IV). Son administration nécessite donc une infusion continue.

Ce handicap pharmacocinétique a été contourné par deux techniques :

- Le développement d'analogues du GLP1 réfractaires à la dégradation enzymatique, permettant une injection sous cutanée deux fois par jour ou une fois par jour). Des formes retard autorisant une injection hebdomadaire sont en préparation (le gain d'HbA1c avec des analogues du GLP1 se situerait entre 0.7 et 1,5 point).

- la mise au point d'inhibiteurs sélectifs de l'enzyme DPP IV. Ces inhibiteurs peuvent être pris per os à raison d'une ou deux prises par jour. **Les gliptines** : **Sitagliptine** (Januvia®, laboratoire MSD), **Vildagliptine** (Galvus®, laboratoire Novartis), permettraient une diminution de l'HbA1c de 0,7 à 1 point. Les agonistes du GLP et les inhibiteurs du DPP IV apparaissent donc comme des médicaments particulièrement intéressants dans le diabète de type 2, d'autant que l'effet incrétine physiologique semble émoussé au cours du diabète de type 2. Ils réduisent l'hyperglycémie à jeun, mais agissent préférentiellement sur la glycémie post prandiale. Ils entraînent une perte de poids pour les agonistes du GLP1 ou sont neutres sur le plan pondéral pour les inhibiteurs du DPP IV, ne provoquent pas d'hypoglycémie. Enfin, s'il est confirmé chez l'homme qu'ils augmentent la masse des cellules B, ils pourraient agir au niveau même de l'altération génique qui entraîne un défaut de plasticité du pancréas endocrine incapable d'adapter au long cours sa capacité insulinosécrétoire au besoin accru par l'insulinorésistance (5).

7. Quelles stratégies thérapeutiques dans le diabète type 2: monothérapie, bithérapie, trithérapie, insuline

De nombreux pays et plusieurs organisations (9, 10, 11, 12, 15,34) ont essayé, au cours des dernières années, de définir des stratégies thérapeutiques intitulées, en fonction de leurs auteurs : recommandations ou référentiels de bonnes pratiques.

Le choix du qualificatif n'est pas anodin (à ne pas négliger) dans la mesure où une recommandation n'est qu'une incitation, sans obligation, à suivre une stratégie thérapeutique tandis qu'un référentiel est un document auquel il est plus ou moins fortement conseillé de se conformer. Notre opinion est que les recommandations sont plus adaptées à la pratique médicale que les référentiels car le médecin doit garder sa liberté de prescription médicale. En effet, même si les arbres décisionnels conviennent à une population moyenne, ils ne sont pas forcément valables au niveau individuel. Le médecin sera donc conduit à moduler le traitement en fonction des caractéristiques du malade, de son mode de vie familiale et/ou professionnel, et de sa réponse à tel type de traitement. Cette réponse n'est pas forcément identique à la réponse moyenne observée dans une population donnée.

Les stratégies thérapeutiques recommandées sont toujours définies à partir de deux grands critères :

1) les données de médecine factuelle : La médecine fondée sur les faits se définit comme l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient par des grands études comme UKPDS (35, 36).

2) les considérations physiopathologiques (16).

Plusieurs études sont faites à ce niveau et plusieurs stratégies ont été proposées mais aussi critiquées, parmi ces stratégies, celle proposée par la **Haute Autorité de Santé** :

Défini par un groupe de travail comportant des diabétologues et des professionnels de santé français, elle a été publiée en 2006. L'arbre décisionnel comporte plusieurs étapes (10).

Etape 1 :

Dès que l'HbA1c dépasse 6%, il convient de mettre en place des règles hygiéno-diététiques afin de maintenir l'HbA1c en dessous de 6.5%. Cette proposition n'appelle aucune réserve particulière dans la mesure où il procède du bon sens le plus élémentaire. Les diabétiques de types 2 sont souvent obèses. La mise en place d'un régime de restriction calorique avec perte de quelques kilogrammes réduit l'insulinorésistance avec pour conséquence une amélioration des glycémies qui, dans les cas les plus favorables, peut conduire à la normalisation des profils glycémiques. L'activité physique raisonnable et l'adaptation aux capacités physiques de l'individu est la deuxième composante de l'hygiène de vie. En effet, l'exercice physique entraîne sur le moment une consommation accrue de glucose et à plus long terme une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Etape 2 :

Si les mesures hygiéno-diététiques proposées à l'étape 1 ne conduisent pas aux objectifs recommandés, il est conseillé de recourir à des traitements pharmacologiques. Si l'HbA1c reste supérieur à 6%, une monothérapie sous

forme de **metformine** ou **d'inhibiteur d'alpha glucosidase** est conseillée avec pour objectif de maintenir l'HbA1c en dessous de 6,5%. Ce type de recommandation est logique dans la mesure où les deux médications proposées ne comportent aucun risque d'accidents hypoglycémiques. Ramener l'HbA1c en dessous de 6% avec l'un de ces deux traitements ne présente que des avantages.

Etape 3 :

L'escalade thérapeutique peut être poursuivie en cas d'échec d'**étape 2** : HbA1c supérieure à 6.5%. Dans ce cas, il faut mettre en route une bithérapie pour tenter de la ramener au dessous de 6.5%. Plusieurs associations thérapeutiques sont proposées :

- metformine + insulinosécrétagogue ;
- metformine + glitazones ;
- metformine + inhibiteurs des alpha-glucosidase ;
- insulinosécrétagogue + glitazone en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou en cas de contre indications aux biguanides ;
- insulinosécrétagogue + inhibiteurs des alpha-glucosidase si l'hyperglycémie postprandiale est importante.

Ainsi, plusieurs solutions sont proposées. Le traitement de deuxième intention étant le plus souvent un insulinosécrétagogue ou une glitazone en addition à la metformine prescrite en premier intention, les recommandations ne donnent malheureusement aucune règle précise pour guider le choix.

Etape4 :

Si l'HbA1c reste supérieure à 7% sous bithérapie, le traitement doit être renforcé pour la ramener au dessous de 7%, deux options sont proposées :

- Mise en place d'une trithérapie orale associant la metformine, une insulinosécrétagogue et glitazone ;
- Initiation d'un traitement insulinique en association avec la bithérapie orale. Il est conseillé de démarrer l'insulinothérapie avec une insuline à action intermédiaire (type NPH) ou avec un analogue prolongé de l'insuline (détémir ou glagrine), dans la majorité des cas, l'insuline doit être injectée le soir, soit avant le dîner soit avant le coucher.

Les moyens pour orienter le choix vers la trithérapie ou l'insulinothérapie ne sont pas clairement précisés par les recommandations.

Etape5 :

En cas d'échec de la trithérapie orale et si l'HbA1c reste supérieur ou égale à 8%, le passage à l'insuline doit être recommandé après avoir arrêté les glitazones. L'interruption du traitement par glitazone, bien que non obligatoire, est à notre avis une excellente recommandation dans la mesure où l'insuline et les glitazones sont deux classes thérapeutiques qui favorisent la prise de poids et la rétention hydrosodée.

Analyse critique de cette stratégie :

Ces recommandations n'intègrent pas les nouvelles classes thérapeutiques : gliptines et analogues du GLP-1. A la décharge de leurs auteurs, elles ont été éditées en 2006 à une date antérieure à la mise sur le marché des deux classes thérapeutiques précitées.

Ces recommandations ne répondent pas aux critères de la logique formelle. A notre avis, ces critères devraient faire l'objet d'une attention particulière de la part des experts qui rédigent les recommandations. Le non respect de la logique formelle risque de placer le prescripteur dans des situations indécidables à l'image de celles que nous avons décrites pour l'étape 2 et 4.

En dehors du paramètre HbA1c, elles font l'impasse sur les profils glycémiques qui permettent de savoir s'il est préférable de prescrire :

- Un insulinosécrétagogue ou un insulinosensibilisateur
- Un médicament de l'hyperglycémie basale ou de l'hyperglycémie postprandiale (10).

A chaque fois une stratégie est critiquée, une nouvelle stratégie sera proposée, et c'est le cas pour **la stratégie thérapeutique par étapes fondées sur le raisonnement et sur l'utilisation optimale de l'arsenal thérapeutique :**

Etape1 : choix entre insulinosécrétagogue et insulinosensibilisateur au moment de la mise en place de la monothérapie et de manière plus générale aux stades précoces de la maladie :

La metformine est généralement recommandée comme traitement de première intention au moment du diagnostic du diabète type 2 (9). Cette attitude paraît pleinement justifiée pour de multiples raisons :

1- Sur le plan physiopathologique, la découverte du diabète sucré coïncide en général avec un emballement de la production hépatique de glucose (17), lequel est responsable de l'hyperglycémie de jeûne et de fin de nuit (19) ;

2- Sur le plan économique, la metformine est un médicament peu coûteux et générique ;

3- Sur le plan sécuritaire, la metformine n'a jamais entraîné d'effets indésirables majeurs lorsque ses contre indications sont respectées, le seul problème reste aujourd'hui sa mauvaise tolérance digestive chez 15 à 20%.

4- Sur le plan pondéral, la metformine est l'un des antidiabétiques oraux qui n'entraîne pas de prise pondérale à l'inverse des glitazones et des sulfonylurées (28) ;

5- La baisse de l'HbA1c étant de l'ordre de 1,5% en monothérapie, ce médicament peut ramener l'HbA1c en dessous de 6.5% tant qu'il ne dépasse pas 8% au départ. Chez les patients dont l'HbA1c est plus basse (entre 6 et 6.5%) au départ, la metformine peut conduire à des HbA1c inférieure à 6% sans risque d'hypoglycémie car elle n'agit que sur l'insulinorésistance et n'a aucun effet sur l'insulinosécrétion (8).

Lorsque la metformine entraîne des troubles digestifs trop importants, le choix peut se porter soit sur une glitazone ou un inhibiteur de la DPP-4. Dans le premier cas, on agit sur l'insulinorésistance, ce qui semble être le choix le plus judicieux. Dans le deuxième cas c.à.d. si l'on choisit l'inhibiteur de la DPP-4, on

privilégie la stimulation de l'insulinosécrétion, l'action préférentielle sur la glycémie postprandiale et la neutralité pondérale, les deux derniers arguments sont plus recevables que le premier.

En conclusion, les insulinosensibilisateurs, avec une mention particulière pour la metformine, devraient être les médicaments de premier intention dans le diabète de type 2.

Et on peut résumer la situation, à ce stade en précisant que le choix devrait être par ordre décroissant : **metformine -glitazone - inhibiteur de la DPP-4.**

Etape2 : choix entre insulinosensibilisateur et insulinosécrétagogue après la monothérapie initiale :

En cas d'échec de l'étape 1, il faut choisir un deuxième antidiabétique orale pour pratiquer une bithérapie. Si le traitement initiale est la metformine, ce qui est le cas le plus fréquent, le choix pour la thérapeutique de 2^{ème} intention devrait se faire entre : ajouter un deuxième insulinosensibilisateur ou prescrire un insulinosécrétagogue.

De manière simple, il est logique de choisir l'insulinosensibilisateur (glitazone) si l'on considère que l'insulinorésistance est plus importante que le déficit de l'insulinosécrétion endogène. Dans le cas contraire c.à.d. si le déficit insulinique est prédominant, il est préférable de choisir un insulinosécrétagogue, pour différencier entre ces deux situations, un test simple sera réalisé par tout médecin : *le profil glycémique 4 point dans la même journée à 8h, 11h, 14h, 17h (20, 37).*

Chez un sujet déjà traité par la metformine et insuffisamment contrôlé par ce traitement, deux types de profil glycémique 4 points peuvent être observés (**Fig. 4**).

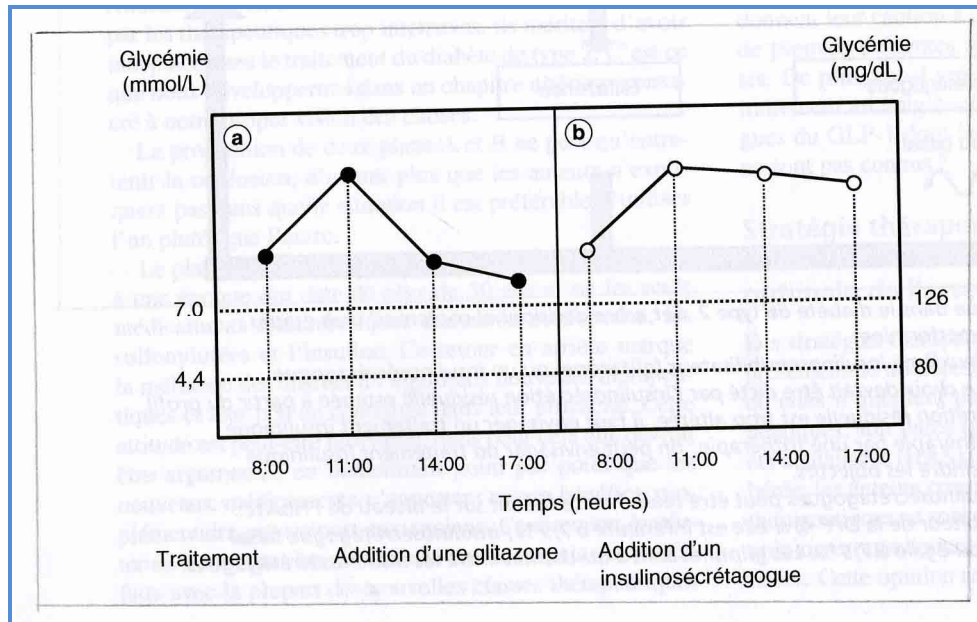


Figure4 : profils glycémique 4 points chez des diabétiques de type2.

(a) patients traités par metformine seule et qui sont plus insulino-résistants qu'insulinopéniques, dans ce cas le traitement est complété par une glitazone. (b) patients traités par metformine seule et qui sont plus insulinopéniques qu'insulino-résistants, dans ce cas le traitement est complété par un insulinosécrétagogue.

Le premier correspond à un profil qui s'améliore au cours de la journée, avec des glycémies qui sont globalement plus élevées dans la première partie de la journée (8h et 11h) que dans la deuxième partie (14h et 17h). Ce type de profil est caractéristique d'un sujet qui est plus insulino-résistant qu'insulinopénique. L'amélioration de la glycémie au cours de la journée, en

particulier dans les périodes postprandiales (14h) et postabsorptives (17h) qui suivent le déjeuner, est la conséquence de deux phénomènes :

7. La variation spontanée de l'insulinorésistance qui passe par un maximum en fin de nuit pour atteindre un minimum en fin d'après midi (18).

8. L'hyperinsulinisme absolu réactionnel à l'insulinorésistance qui entraîne une décharge insulinique retardée et excessive après un repas contenant des glucides (33).

Ce dernier phénomène explique que les glycémies soient plus basses 2 à 5 heures après le repas que dans la période qui le précède. Ce phénomène est particulièrement marqué après le déjeuner qui associe l'hyperinsulinisme postprandiale et l'amélioration postprandiale de l'insulinorésistance.

Ce premier type de profil conduit naturellement à prescrire un deuxième insulinosensibilisateur, en l'occurrence une glitazone puisque c'est l'insulinorésistance qui prédomine.

Le deuxième type de profil diurne est caractérisé par une dégradation des glycémies au cours de la journée. Dans ce cas, les glycémies de deuxième partie de journée (14h et 17h) sont globalement plus élevées que celle de la première partie (8h et 11h). Ce profil correspond en général à un déficit insulinique prédominant par rapport à l'insulinorésistance (20, 37).

Dans ce cas, la réponse insulinique qui suit le déjeuner est trop altérée pour compenser la montée glycémique secondaire à l'absorption des glucides ingérés au moment du repas. Ce type de profil devrait conduire à choisir en deuxième intention un insulinosécrétagogue pour tenter de réactiver l'insulinosécrétion résiduelle. L'étape ultérieure est de choisir entre un insulinosécrétagogue

glucodépendant (type inhibiteur de la DPP-4), agissant sur l'hyperglycémie postprandiale, ou non glucodépendant (type sulfonylurée ou glinide), agissant plutôt sur l'hyperglycémie basale. L'HbA1c permet d'évaluer des contributions respectives de l'hyperglycémie postprandiale et de l'hyperglycémie basale : **la prédominance du postprandiale sur le basale quand l'HbA1c est inférieure à 7.5%, et prédominance du basal sur le postprandial quand l'HbA1c est supérieure à 7.5%.**

Etape3 :

Elle correspond à l'échec de la bithérapie, si les objectifs de la glycémie et de l'HbA1c ne sont pas atteints avec les associations thérapeutiques de l'étap2, il convient de renforcer le traitement. Si le sujet est déjà traité par une association metformine-glitazone, la seule trithérapie possible est d'ajouter un insulinosécrétagogue. A ce stade, on doit à nouveau se poser la question du choix entre un insulinosécrétagogue agissant sur l'hyperglycémie basale ou postprandiale comme dans l'étape2, si le taux de l'HbA1c est compris entre 6.5% et 7.5%, il est préférable d'orienter la prescription vers un inhibiteur de la DPP-4. Si le taux est supérieur à 7.5%, le thérapeute doit choisir un sulfonylurée ou un glinide (38). Et si le sujet est déjà traité par une association metformine-insulinosécrétagogue, et si le traitement est insuffisant, la trithérapie consiste à ajouter une glitazone.

Etape4 :

Lorsque la trithérapie metformine-glitazone-insulinosécrétagogue ne permet pas d'atteindre les objectifs, on considère que l'on se trouve au stade de l'échec secondaire des antidiabétiques oraux.

Maintenir un diabétique sous trithérapie orale avec un contrôle glycémique insuffisant comporte le risque de voir se développer ou s'aggraver les complications diabétiques. Initier une insulinothérapie le plus rapidement possible est donc la meilleure attitude (**Fig. 5**).

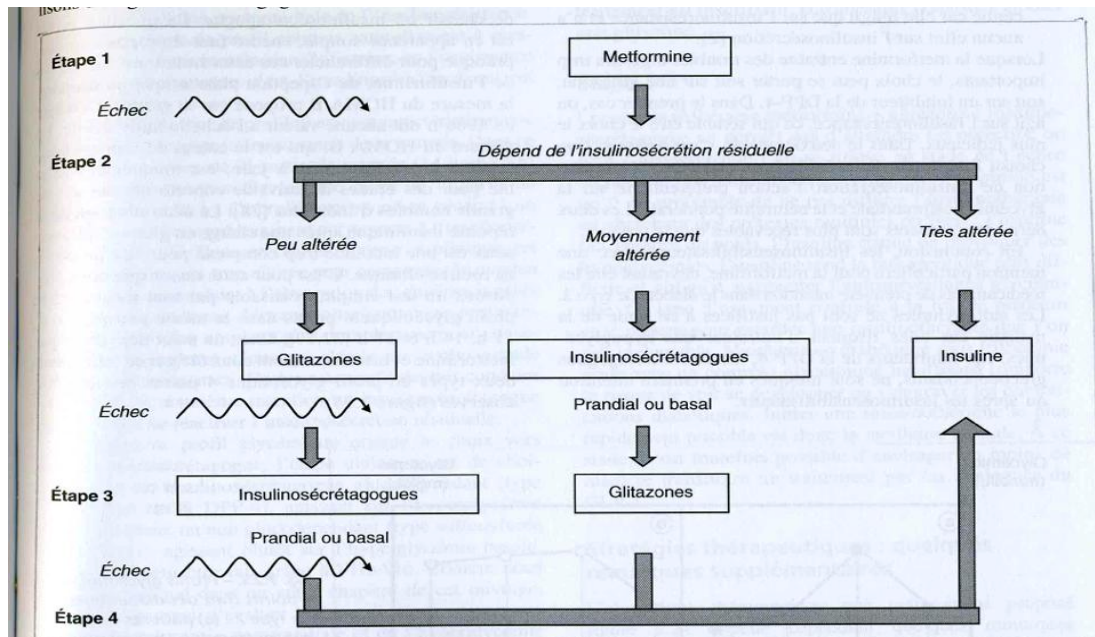


Figure 5 : Algorithme thérapeutique dans le diabète type 2.

Étape 1 : le choix naturel de la metformine. Étape 2 : bithérapie par ajout d'insulinosensibilisateur (glitazone) ou d'insulinosécrétagogue (gliptines, glinides, sulfonylurées). Le choix devrait être dicté par l'insulinosécrétion résiduelle estimée à partir du profil glycémique 4 points. Si l'insulinosécrétion résiduelle est trop altérée, il faut envisager un traitement insulinique. Étape 3 : trithérapie par ajout d'insulinosensibilisateur ou d'insulinosécrétagogue. Étape 4 : envisager un traitement insulinique

II. Le traitement insulinique : Diabète Non InsulinoDépendant (DNID) et Diabète InsulinoDépendant (DID)

L'insuline est le traitement incontournable du diabète du type 1 (39), ce traitement doit être mis en œuvre dès la découverte du diabète sucré (40). Dans le diabète de type 2, l'insulinothérapie n'est pas obligatoire tant que les mesures hygiéno-diététiques et le traitement par antidiabétiques oraux permettent d'atteindre des objectifs de contrôle glycémique. Toutefois, l'insulinothérapie devient indispensable de manière chronique lorsque la maladie évolue vers l'échec des traitements par antidiabétiques oraux à doses maximales tolérées (41,42).

1. Les différents types de l'insuline :

En dehors de situations particulières (état d'urgence, réanimation, déséquilibre, intervention chirurgicale, déséquilibres aigus de causes diverses), l'insuline est administrée en injection sous cutanée. C'est la durée d'action des insulines par voie sous-cutanée qui permet leur classification en insulines ultra-rapides (analogues rapides de l'insuline), insulines rapides (insulines régulières), insulines à action intermédiaire (insuline NPH : Neutral Protamine Hagedorn) et insulines lentes (analogues prolongés de l'insuline).

Le durée d'action de ces insulines peut être résumée par une règle simple : 3, 6, 12 ,24 c.à.d. 3 heures de durée d'action pour des analogues rapides, 6 heures pour des insulines rapides, 6 heures pour les insulines régulières, 12 heures pour les insulines intermédiaires et 24 heures pour les insulines lentes (44). **(Fig. 6)**

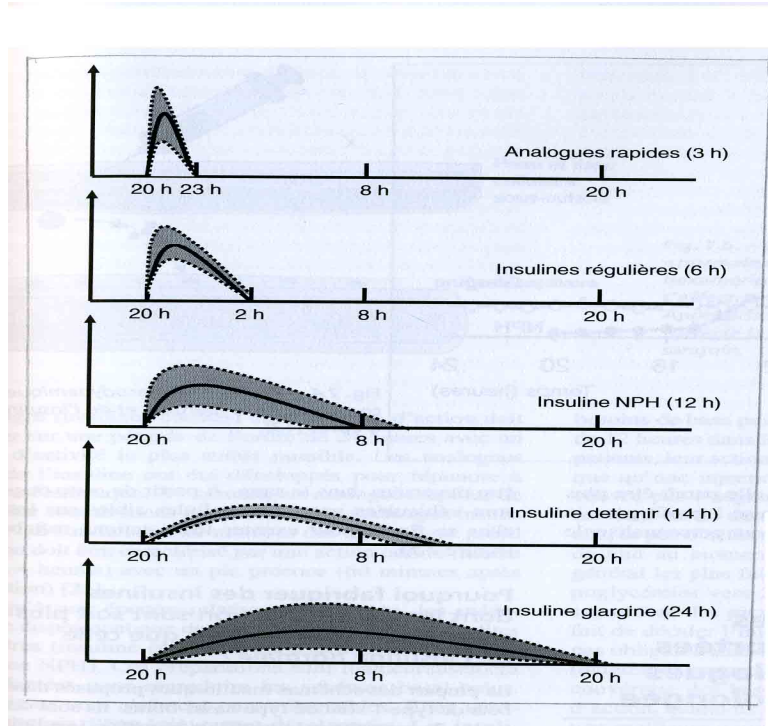


Figure 6 : les différents types d'insulines en fonction de leur durée d'action.

La valeur entre parenthèse représente la durée totale d'action. La courbe en trait plein correspond au profil d'action moyen. La zone grisée entre les courbes en pointillés représente la variabilité d'action des insulines.

L'étude des profils insuliniques et de leur variabilité peut être réalisée en utilisant deux méthodes : les études pharmacocinétiques et les études pharmacodynamiques (43).

Les études pharmacocinétiques consistent à injecter une dose d'insuline donnée et à mesurer l'évolution de sa concentration plasmatique dans les heures qui suivent. En fait, les études de la pharmacodynamie sont celles qui sont prises en compte pour définir la capacité d'action hypoglycémiante d'une insuline et

son profil d'action. Le principe de ces études est d'injecter une dose d'insuline. La baisse de la glycémie qui devrait normalement succéder à l'injection insulinique est compensée par une perfusion intraveineuse de glucose, le but étant de maintenir le sujet en normoglycémie. Grâce à ce type d'étude, il a pu être démontré par Lepore et al (45). que le profil d'action de la glargine était très étalé sur une période de 24 heures alors que l'insuline NPH a une action qui passe par un pic 5 à 6 heures après l'injection pour disparaître au-delà de la 12^{ème} heure (**Fig. 7**)

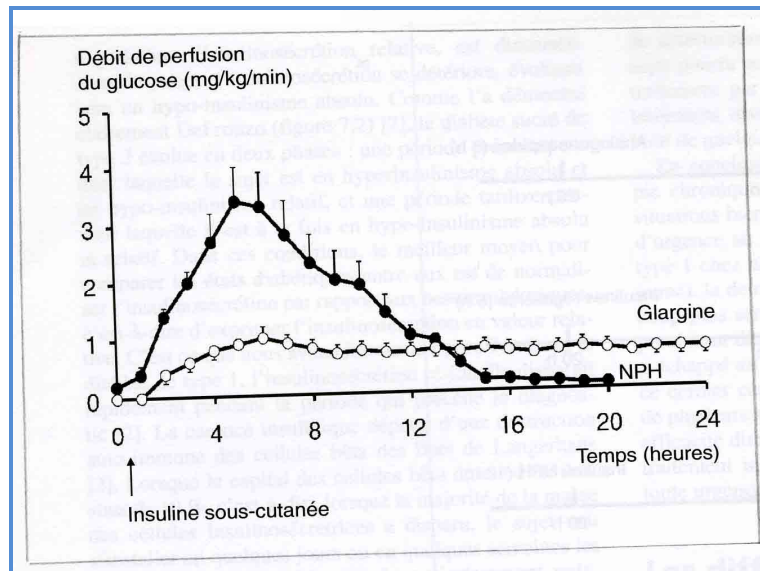


Figure7 : profils pharmacodynamiques comparés de la glargine et de l'insuline NPH

La durée d'action n'est pas le seul facteur qui intervient. Il convient également de considérer le profil d'action qui peut être assimilé à une courbe passant par un maximum avec montée progressive de l'activité pendant la période qui suit le pic d'activité (44).

2. Insulinothérapie et diabète de type 1 :

Dans le diabète de type 1, l'insulinothérapie a deux objectifs fondamentaux :

- dès le diagnostic, dans l'urgence, traiter la carence insulinique qui est pratiquement totale ;
- après le diagnostic, de manière chronique et dans la durée, essayer d'assurer un contrôle glycémique satisfaisant pour éviter le développement ou la progression des complications liées aux désordres glycémiques.

Le premier objectif est de traiter la carence insulinique qui est quasi-totale. Le deuxième objectif du traitement est d'assurer un équilibre satisfaisant sur le long terme. L'étude du DCCT publiée en 1993 (46) a montré de manière claire que le risque de développement et de progression des complications microangiopathiques dépend du niveau de l'HbA1c.

Trois situations doivent être individualisées en fonction du degré de gravité et d'urgence. La situation la moins sévère est celle du sujet ayant des désordres glycémiques marqués mais sans cétose, la plus sévère correspond à un sujet qui est déjà en voie de décompensation cétoacidotique, voir en coma cétoacidotique. La situation intermédiaire est celle du sujet présentant des désordres glycémiques très marqués avec cétose mais sans décompensation cétoacidotique.

Sujet hyperglycémique mais non cétosique :

La mise en route du traitement insulinique ne doit pas être différée, mais elle peut être réalisée de manière conventionnelle par injection sous-cutanée, en dehors de toute urgence. Dans ce cas, le mieux est de démarrer le traitement d'emblée par un schéma basal-bolus comportant une injection d'insuline à action lente avant le dîner et 3 bolus d'analogues rapides avant chaque repas. A ce stade, les besoins insuliniques du sujet ne sont pas connus. Pour éviter le surdosage insulinique, il convient de commencer le traitement sur la base d'une dose totale d'insuline de 0.5U/Kg de poids corporel par jour. La dose totale d'insuline comprend l'insuline basale (analogues lents d'insuline) et l'insuline prandiale (bolus préprandiaux d'analogues rapides). La deuxième étape consiste à déterminer les doses respectives d'insuline basale et des bolus prandiaux. La dose d'insuline prandiale varie en général de 4 à 8 U avant chaque repas. Elle peut être plus faible et réduite à 2 à 3 U chez l'enfant, la dose d'insuline basale sera calculée en soustrayant la somme des 3 insulines prandiales de la dose totale quotidienne d'insuline.

Exemple : pour un diabétique de 68 Kg, la dose totale d'insuline est de 34 U (0.5 U/Kg/jr).

L'insuline prandiale est de 6 U avant chaque repas, 18 U par jour

$34U - 18U = 16U$ d'insuline basale

Sujet hyperglycémique et cétosique :

Dans ce cas, il est préférable de commencer l'insulinothérapie par voie intraveineuse continue après une dose initiale en flash intraveineux de 4 à 8 U, si la glycémie est supérieure à 2.5g/L, ce qui est le cas le plus fréquent. Cette

perfusion est maintenue pendant 2 à 3 jours jusqu'à ce que l'hyperglycémie et l'état de cétose initial aient disparu. Pour réaliser ces perfusions intraveineuses, le protocole suivant doit être respecté :

- Dilution de 50 U d'insuline ordinaire ou d'analogue rapide dans 50 ml de sérum salé isotonique, ce qui permet d'obtenir une solution titrée de 1 U d'insuline/ml, le débit de la pompe, exprimé en ml/heure, est équivalent à la dose d'insuline infusée en U/heure.

- Après un flash initial intraveineux de 4 à 8 U d'insuline, si la glycémie est supérieure à 2.5g/L, le débit de la pompe est réglé en fonction du niveau de la glycémie contrôlée toutes les heures ou toutes les deux heures. Deux types de débit, faible et fort, peuvent être utilisés selon que le sujet est insulinosensible ou insulino-résistant. En général, au démarrage de la maladie, le diabète de type 1 est insulinosensible. Il est donc préférable de choisir les débits faibles (**Tableau 5**).

Tableau 5 : les débits d'insuline (U/heure) conseillés quand un patient diabétique nécessite un traitement transitoire par perfusion intraveineuse d'insuline

Glycémie (g/l)	Débits faibles (U/heure)	Débits forts (U/heure)
<0.6	0.6	0.8
0.6 - 0.9	0.8	1.0
0.9 - 1.2	1.0	1.5
1.2 - 1.6	1.5	2
1.6 - 2	2	2.5
2 - 2.5	2.5	3

Par ailleurs, si la glycémie dépasse 2.5g/L, il faut ajouter un flash intraveineux de 4 U et contrôler à nouveau la glycémie une heure après. Si la glycémie reste supérieure à 2.5g/l, il convient d'ajouter un flash intraveineux de 4 U. Au moment des repas, il faut ajouter un flash de 6 à 8 U à la fin du repas (47, 48).

Sujet en cétoacidose :

L'acidocétose résulte d'une carence absolue ou relative en insuline, conduisant à une hyperglycémie par diminution de l'utilisation périphérique de glucose et une augmentation de sa production hépatique. Celle-ci conduit à une polyurie osmotique et une perte électrolytique ; la déshydratation extracellulaire déclenche des mécanismes d'adaptation visant à retenir du sodium au prix d'une aggravation de la fuite potassique. La carence en insuline et l'augmentation des hormones de contre régulation vont également favoriser la lipolyse et la β -oxydation des acides gras conduisant à la production hépatique de corps cétoniques, acides acéto-acétiques et acide β -hydroxybutyrique (**Fig. 8**).

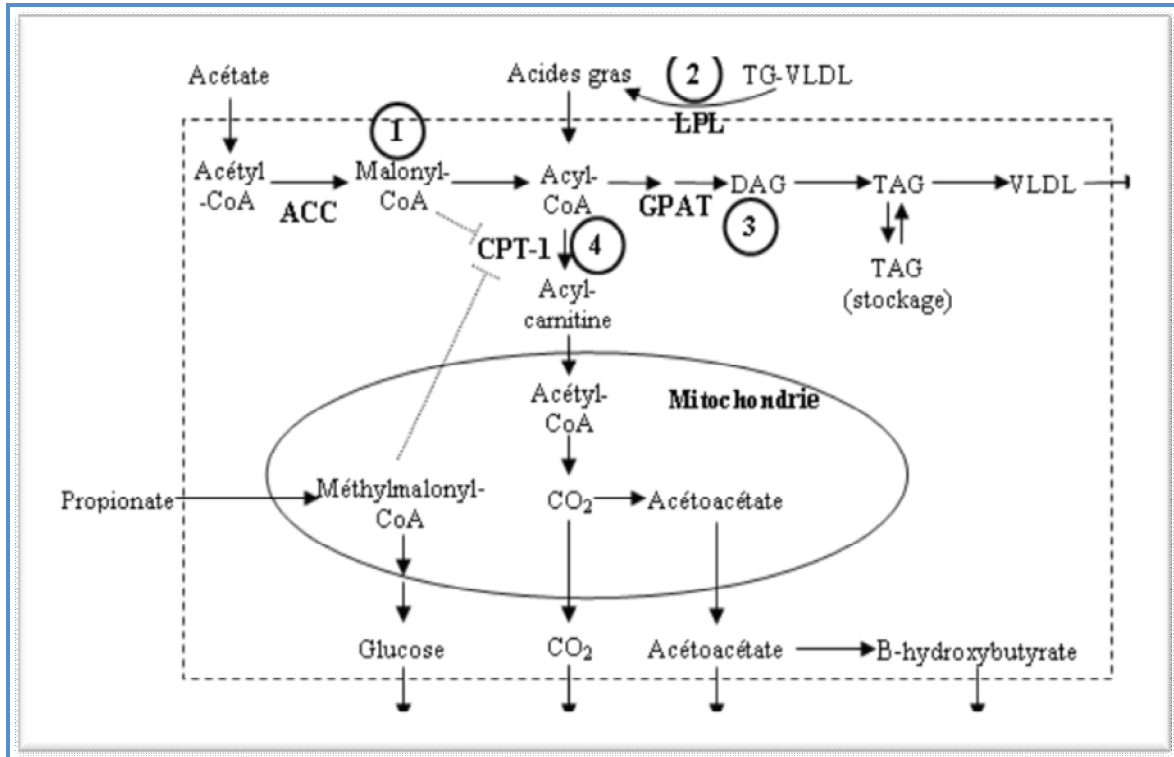


Figure 8 : la β -oxydation des acides gras conduisant à la production hépatique de corps cétoniques, acides acéto-acétiques et acide β -hydroxybutyrique

L'acidose métabolique qui résulte de l'accumulation des corps cétoniques est responsable d'un transfert du potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire qui masque l'importance de la perte potassique (49, 50).

Lors de la phase de constitution d'une acidocétose, sa prise en charge ambulatoire est possible par l'administration de supplément d'insuline rapide associé à un apport glucidique et une hydratation correcte.

Une fois l'acidocétose installée, l'hospitalisation est nécessaire, si possible en milieu de réanimation en cas de signes de gravité (coma profonds, collapsus, acidose sévère : $\text{pH} < 7$, hypokaliémie $< 4 \text{ mmol/l}$ ou hyperkaliémie $> 6 \text{ mmol/l}$).

La prise en charge comporte 3 volets principaux (49, 50,51):

- La correction de la déshydratation fait appel à du soluté salé isotonique (9 g/l), en général à raison d'un litre au cours de la première heure, puis 0.5 l/ heure les 4 heures qui suivent. Les apports liquidiens sont ensuite réduits à 1 litre/6 heures jusqu'à la correction de la cétose et reprise de l'alimentation.
- L'insulinothérapie intraveineuse, habituellement à raison de 10U/heure d'insuline rapide ou 0.1U /Kg/h, permet un rétablissement du métabolisme du glucose et un blocage de la cétoxygénèse, habituellement suffisant pour permettre la correction progressive de l'acidose métabolique.
- La compensation des pertes de potassium par l'adjonction de KCl doit être mise en place d'emblée (1.5 à 2g KCl/h) en l'absence de signes électrocardiographiques. Elle est ensuite modulée en fonction des résultats du dosage de la kaliémie et de son évolution (contrôle après 2 heures et 4 heures).

3. Insulinothérapie est diabète de type 2 :

Dans le diabète de type 2, l'insulinothérapie devrait être mise en route chaque fois que les objectifs d'HbA1c ne sont pas atteints avec un traitement par antidiabétiques oraux à dose maximale tolérée. (cf. chapitre 1.7).

4. Les obstacles au bon équilibre du diabète :

Les obstacles au bon équilibre du diabète sont directement liés à la mauvaise observance.

Le patient retient souvent les messages les plus simples qui ne sont pas malheureusement les plus justes. Par exemple, l'immense majorité des personnes diabétiques déclarent ne pas consommer de sucre. C'est une constante dans les enquêtes alimentaires pratiquées dans un service de diabétologie. Il est donc essentiel de partir des croyances de santé du patient, de ses représentations de la maladie et de son traitement. La personne atteinte d'une maladie chronique doit s'adapter aux contraintes de celle-ci, dans un contexte socio-familial donné, pas toujours favorable. Ses comportements (alimentation, activité physique, vie sociale et professionnelle, loisirs), aussi inappropriés qu'ils puissent paraître, reflètent son expérience, son vécu et son «aptitude au changement». Autrement dit, le malade chronique fait ce qu'il peut, avec les armes dont il dispose (53).

Un très grand nombre de facteurs (plus de 200 ont été recensés) peuvent influencer l'observance thérapeutique. Les obstacles au bon équilibre peuvent être liés soit au patient, soit au traitement, soit encore au soignant (54). Les causes les plus souvent rapportées, comme pouvant affecter l'observance, sont la complexité du traitement (plus d'un médicament par jour pour le diabète, fractionnement des médicaments, erreurs de manipulation, nécessité d'associer différents produits), une fréquence d'administration supérieure à deux prise par jour, l'oubli des doses et des renouvellements des prescriptions, la dépression, les effets indésirables ou la crainte de ceux-ci, la routine ou encore le désir de perdre du poids (52). Certains de ces facteurs sont communs à ceux décrits dans

la littérature concernant l'observance thérapeutique en général. En revanche, le traitement du diabète inclut de façon spécifique les défis qui consistent, par exemple, à l'initiation d'un traitement par insuline et la poursuite de celui-ci : ceci inclut la peur des hypoglycémies, l'impression d'une aggravation de la maladie, la stigmatisation sociale et l'utilisation d'aiguilles. Les soignants eux-mêmes peuvent constituer un obstacle à l'initiation de l'insuline (manque de temps, de formation, de moyens) et expliquer une inertie à la mise en route de ce type de traitement pourtant nécessaire chez certains patients. Ces différents défis rencontrés spécifiquement dans le diabète mettent en lumière le rôle déterminant des équipes d'éducation (55). Enfin, à côté de cet aspect éducatif, le traitement chronique du diabète dépend en grande partie du patient lui-même, influencé par ses connaissances et ses capacités propres; il est donc impératif que ces malades soient évalués afin d'établir quels facteurs peuvent favoriser une bonne prise en charge et mettre ainsi en œuvre des actions pour dépasser ou éviter les obstacles.

Chez les patients devant nécessairement réaliser un autocontrôle glycémique régulier, comme dans le diabète de type 1 traité par un schéma à plusieurs injections d'insuline (schéma basal-bolus), les causes de mauvaise observance à cet autocontrôle sont également nombreuses : aspect fastidieux de sa réalisation, douleurs liées au prélèvement capillaire, mais parfois aussi crainte de visualiser de mauvaises valeurs glycémiques. En effet, afin d'accroître l'adhésion au traitement, beaucoup de soignants n'hésitent pas à mettre en avant les complications chroniques du diabète, parfois très sévères, qu'une bonne équilibration métabolique permettrait d'éviter. On peut dès lors comprendre l'anxiété que peut à la longue engendrer la lecture répétée de glycémies élevées (dont le patient diabétique n'est souvent en rien responsable), synonymes de

complications, et qui le pousse finalement à réduire son autocontrôle (ou à ne plus l'effectuer du tout) ou à même en inventer les résultats, soit pour se rassurer, soit pour faire plaisir à son médecin.

Les études basées sur des questionnaires montrent que deux éléments ressortent comme des facteurs pouvant accroître une mauvaise adhésion au traitement, à savoir le fait d'avoir une activité quotidienne variable (absence de routine) et l'association faite entre la prise régulière du traitement et le risque de prendre du poids (56). D'autres travaux, tant rétrospectifs que prospectifs, montrent également que la dépression apparaît comme un facteur important susceptible de perturber l'observance thérapeutique chez les patients diabétiques et que plus les symptômes dépressifs sont sévères, plus l'observance est faible (54).

De manière assez évidente, le nombre de prises quotidiennes des médicaments influence largement l'observance thérapeutique. La prise multiple (deux ou trois prises par jour) peut diminuer l'observance thérapeutique de 20 à 30 % par rapport à une prise quotidienne unique (54). Enfin, d'autres travaux ont encore montré que la non-observance résulte d'un manque de confiance dans les bénéfices du traitement antidiabétique ou encore, et c'est la raison la plus fréquemment rapportée, de la survenue de manifestations indésirables (57). Le «Diabetes Prevention Program Research Group» a récemment publié ses résultats concernant l'observance thérapeutique pour la prévention du diabète de type 2 (58). Cette étude a évalué les obstacles à la bonne observance ainsi que les facteurs prédictifs de celle-ci dans une étude prospective comparant, entre autres, la diminution d'incidence du diabète chez des sujets à risque traités par metformine ou placebo. L'observance médicamenteuse est plus importante dans

le groupe placebo (comparé au groupe traité par metformine), les sujets les plus âgés étant les plus observants de même que ceux à plus hauts revenus. Les obstacles à l'observance les plus souvent rapportés sont la complexité du traitement conduisant à l'oubli d'une dose (22 %), les effets indésirables (8 %) et la perturbation de la vie de tous les jours liée à un traitement chronique. De manière attendue, la mauvaise observance était la plus marquée chez les participants qui rapportaient plus d'un obstacle.



*La troisième partie :
le traitement naturel
du diabète*

I. Pourquoi le traitement naturel du diabète :

La thérapie et les conseils nutritionnels font partie intégrante du traitement du diabète. Ceux-ci visent à améliorer ou à maintenir la qualité de vie par la prévention et le traitement des complications aiguës et les complications à long terme du diabète.

Aussi, il est bien démontré que la thérapie nutritionnelle peut améliorer la maîtrise de la glycémie (1) en réduisant le taux d'HbA1c de 1,0 % à 2,0 % (2, 5) et qu'associée à d'autres composantes des soins diabétologiques, elle peut améliorer considérablement les résultats cliniques et métaboliques (3, 4, 6,7), entraînant ainsi une réduction des taux d'hospitalisation (8). En outre, chez les personnes atteintes de diabète de type 2, un suivi régulier par une nutritionniste professionnelle, a été associé à une meilleure fidélité au régime alimentaire prescrit (7).

La thérapie nutritionnelle offerte par une nutritionniste professionnelle expérimentée en matière de prise en charge du diabète (9,10), en petits groupes ou de façon individuelle (11, 12), a des avantages manifestes chez les personnes diabétiques ou exposées au diabète. Les séances individuelles peuvent mieux convenir aux personnes défavorisées sur le plan socio-économique (8), alors que les séances de groupe se sont montrées plus efficaces que les séances individuelles quand elles intègrent les principes d'éducation des adultes en incluant des activités pratiques, la résolution de problèmes, des jeux de rôles et des discussions de groupe (13). De plus, chez les personnes atteintes de diabète de type 2, on a montré qu'une éducation par les pairs qui tient compte des différences culturelles améliorerait l'HbA1c, les connaissances en nutrition et l'autogestion du diabète (14) et qu'un programme de gestion des soins par

Internet améliorerait la maîtrise de la glycémie (15). Les programmes d'éducation sur le diabète offerts aux populations vulnérables doivent évaluer la présence d'obstacles à une saine alimentation (coût des aliments sains et surconsommation alimentaire liée au stress) (16) et viser à faciliter les changements de comportements. En général, les personnes diabétiques devraient suivre le régime alimentaire recommandé pour la population générale (le régime végétalien) dans le document « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien » (17). Cela consiste à choisir une variété d'aliments provenant des quatre groupes alimentaires (légumes et fruits, produits céréaliers, lait et substituts et viandes et substituts) et à consommer de préférence une plus grande quantité d'aliments ayant une faible densité énergétique afin d'optimiser la satiété et d'éviter une surconsommation d'énergie. Ce type d'alimentation peut aider une personne à atteindre et maintenir un poids santé tout en lui procurant un apport suffisant de glucides, de fibres, de lipides (dont les acides gras essentiels), de protéines, de vitamines et de minéraux.

En somme, les conseils en nutrition doivent être personnalisés, évalués périodiquement et être rappelés de manière soutenue (18,19). Ils doivent également comprendre une stratégie d'éducation en autoprise en charge de la maladie (20). Bien qu'on dispose de peu de données quant à l'observance rigoureuse du traitement prescrit (21, 22), la thérapie nutritionnelle et la planification des repas devraient être personnalisées en tenant compte de l'âge, des valeurs, des préférences, des besoins, de la culture, du mode de vie, du statut économique (23), du niveau d'activité, de la volonté et de la capacité d'apporter des changements ainsi que du type et de la durée du diabète, des traitements médicaux concomitants et enfin, des objectifs thérapeutiques.

II. Les composants d'un aliment : les macroéléments

1. Les fibres alimentaires :

Tout porte à croire que l'ajout de fibres alimentaires solubles (aubergine, okra, produits de l'avoine, haricots secs, psyllium et orge) ralentit la vidange gastrique et retarde l'absorption du glucose dans l'intestin grêle, ce qui améliore la maîtrise de la glycémie postprandiale (24). De plus, des études de cohortes démontrent que les régimes à forte teneur en fibres alimentaires, surtout en fibres céréalières, sont associés à une réduction du risque de maladies cardiovasculaires (25). Compte tenu des effets bénéfiques reconnus de l'apport de fibres alimentaires chez les personnes diabétiques, on recommande aux adultes atteints de diabète d'avoir un apport de fibres alimentaires plus élevé (25 à 50 g/jour ou 15 à 25 g par 1 000 kcal) que celui recommandé chez la population générale (25 g et 38 g respectivement pour les femmes et les hommes moins de 50 ans et 21 g et 30 g respectivement pour les femmes et les hommes de plus de 51 ans (26)).

2. Les lipides :

Dans la population générale, on recommande actuellement un apport de lipides oscillant entre 20 % et 35 % de l'apport énergétique; cette recommandation s'applique aussi aux personnes diabétiques (27). Comme le risque de coronaropathie est deux ou trois fois plus élevé en présence qu'en l'absence de diabète, les graisses saturées doivent représenter moins de 7 % de l'apport énergétique quotidien total (28). La planification des repas doit privilégier les aliments riches en graisses monoinsaturées (huile d'olive, huile de canola); celles-ci peuvent représenter jusqu'à 20 % des calories totales (28). Les

graisses polyinsaturées, qu'on trouve dans les huiles végétales (telles que les huiles de canola, de noix, de lin, de salba) et les acides gras oméga-3 à longues chaînes (comme ceux présents dans les poissons gras) doivent être incluses dans le régime alimentaire et représenter jusqu'à 10 % de l'apport énergétique total (28). Une analyse exhaustive a montré que, même si les acides gras oméga-3 à longues chaînes contenus dans les huiles de poisson n'ont pas d'effet sur la maîtrise de la glycémie, ces acides gras améliorent le bilan lipidique, modifient l'agrégation plaquettaire et réduisent le taux de mortalité cardiovasculaire chez les personnes atteintes de diabète (29).

➤ Au cours d'une étude de cohortes prospective menée auprès de femmes atteintes de diabète de type 2, le risque de coronaropathie était de 40 % plus faible chez les femmes qui avaient consommé davantage d'acides gras oméga-3 provenant du poisson (de 1 à 3 portions par mois) que chez celles qui en avaient consommé peu (< 1 portion par mois) (30). Une réduction de 64 % du risque de coronaropathie a été constatée chez celles qui avaient consommé plus de 5 portions de poisson gras par semaine, comparativement à celles qui en avaient consommé peu (30).

➤ Une analyse de cohortes de l'étude DCCT a également montré qu'une consommation élevée d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longues chaînes contenus dans les huiles de poisson est associée à des taux d'albuminurie plus faibles chez les personnes atteintes de diabète de type 1 (31). De vastes études sur l'issue clinique évaluant les suppléments d'oméga-3 ont montré que les acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes ont réduit de façon significative les événements cardiovasculaires chez les participants, y compris les participants diabétiques ayant des taux de cholestérol élevés (32), présentant

une insuffisance cardiaque chronique (33) ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (34). Même si l'étude Alpha OMEGA n'a pas obtenu d'effets bénéfiques significatifs sur la mortalité après 3,5 ans suite à l'administration de suppléments d'acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes chez tous les participants ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, elle a montré une réduction significative de l'incidence des maladies cardiovasculaires et des décès d'origine coronarienne dans le sous-groupe de participants diabétiques (35). Une incertitude subsiste toutefois quant aux bienfaits des suppléments d'acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes.

➤ L'étude ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) n'a pas réussi à démontrer les bienfaits des suppléments d'acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes sur les maladies cardiovasculaires ou la mortalité chez 12 536 personnes diabétiques ou prédisposées au diabète (36). Quand les données de cette étude ont été incluses dans la plus récente métaanalyse, les estimations du risque global d'événements cardiovasculaires et de mortalité n'étaient pas significatives (37). Il est donc nécessaire d'obtenir davantage de preuves relativement aux bienfaits des suppléments d'acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes chez les personnes atteintes de diabète.

3. Les protéines :

Rien n'indique que l'apport de protéines de la plupart des personnes (1 à 1,5 g/kg de poids corporel/jour), représentant 15 à 20 % de l'apport énergétique total, doit être modifié chez les personnes diabétiques (38). Toutefois, le nombre de grammes par jour doit être maintenu ou augmenté dans les régimes hypocaloriques. Chez les personnes diabétiques atteintes de néphropathie

chronique, il est important de viser un apport qui n'excède pas l'apport nutritionnel recommandé (ANR) de 0,8 g/kg de poids corporel par jour (39). Cette restriction se fonde sur des résultats démontrant une baisse du taux d'insuffisance rénale terminale ou de mortalité, une amélioration d'albuminurie et du taux d'HbA1c dans des méta-analyses d'études contrôlées pendant 6 mois à 4 ans (40, 41). On a montré que la qualité des protéines était aussi un aspect important chez cette cohorte.

➤ Plusieurs études avec répartition aléatoire ont indiqué que le remplacement des protéines d'origine animale par des protéines d'origine végétale (provenant surtout du soya) améliorait les taux d'albuminurie ou de protéinurie, de cholestérol LDL, de triglycérides et de protéine C réactive sur une période allant jusqu'à 4 ans (42,43).

➤ Une étude avec répartition aléatoire (44) a aussi montré que le remplacement de la viande rouge par du poulet ou qu'un repas faible en protéines avec légumes et protéines laitières entraîne des réductions importantes du taux d'albumine urinaire après 4 semaines.

4. Les glucides :

La quantité minimale de glucides recommandée est d'au moins 130 g par jour pour assurer un apport adéquat de glucose au cerveau (45). Une revue systématique et une méta-analyse d'études contrôlées sur l'alimentation chez des personnes atteintes de diabète de type 2 ont montré qu'à court terme, les régimes pauvres en glucides (moyenne de 4 à 45 % de l'apport énergétique quotidien total) amélioreraient les taux d'HbA1c et de triglycérides (TG), mais non de cholestérol total (TC), de lipoprotéines de haute densité (CHDL), de

cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (C-LDL) ou le poids corporel, comparativement aux régimes plus riches en glucides (46). Les régimes contenant très peu de glucides peuvent ne pas fournir suffisamment de vitamines, de minéraux et de fibres. Il est recommandé que le pourcentage de l'apport énergétique quotidien total provenant des glucides ne soit pas inférieur à 45 % afin d'éviter un apport élevé de lipides. Cette stratégie est par ailleurs associée à une réduction du risque de maladies chroniques chez l'adulte (45). Si les glucides proviennent d'aliments à faible indice glycémique et à forte teneur en fibres, ils peuvent représenter jusqu'à 60 % de l'apport énergétique total, ce qui peut améliorer la glycémie et le bilan lipidique chez les adultes atteints de diabète de type 2 (47).

4.1. Index glycémique : IG

4.1.1. Définition :

L'index glycémique est la mesure de l'importance et de la rapidité de l'élévation de la glycémie après l'absorption d'un aliment contenant un glucide. Un glucide qui passe vite dans le sang a un index glycémique élevé. Plus il met du temps, plus son index glycémique s'abaisse. Ce concept d'index glycémique est maintenant utilisé par les nutritionnistes et les diabétologues. Il a remis en question la précédente classification des glucides "rapides" et "lents".

L'indice glycémique permet d'évaluer la qualité des aliments contenant des glucides en fonction de leur pouvoir glycémiant (48). Pour réduire la réponse glycémique à l'ingestion d'aliments, il faut remplacer les glucides dont l'indice glycémique est élevé par des glucides dont l'indice glycémique est faible.

4.1.2. Aliments et leurs facteurs glycémiques. (49) (Tableau 6)

Indice glycémique faible <39	Indice glycémique moyen (40-59)	Indice glycémique élevé >60
<ul style="list-style-type: none"> -Abricots (fruit frais) : 30 -Abricots sec 35 -Ail 30 -Fruits oléagineux: amandes, cacahuètes, arachides, noisettes, noix, noix de cajou, pistaches 15 -Fruits rouges frais sans sucre: airelle, myrtille, fraise, framboise, groseille, mûre 25 -Artichaut 20 -Asperge 15 -Aubergine 20 -Avocat 10 -Betterave (crue) 30 -Brocoli 15 -Nectarines (blancs ou jaunes; fruit frais) 35 -Cacao en poudre (sans sucre) 20 -Carottes (crués) 30 -Cassoulet 35 -Céleri branches 15 	<ul style="list-style-type: none"> -Abricot (boîte, au sirop) 55 -Airelle rouge, canneberge 45 -Ananas (fruit frais) 45 -Avoine 40 -Banane (verte) 45 -Banane plantain (crue) 45 -Barre énergétique de céréale (sans sucre) 50 -Beurre de cacahuète (sans sucre ajouté) 40 -Biscuits (farine complète; sans sucre) 50 -Biscuits sablés (farine, beurre, sucre) 55 -Blé (farine intégrale) 45 -Blé (type Ebly) 45 -Boulgour, bulgur (blé, cuit) 55 -Céréales complètes (sans sucre) 45 -Chayotte, christophine (purée de) 50 -Cidre brut 40 -Couscous intégral, semoule intégrale 45 -Couscous/sémoule complète 	<ul style="list-style-type: none"> -Ananas (boîte) 65 -Baguette 70 -Bananes (mûre) 60 -Barres chocolatées (sucrées) 70 -Betterave (cuite) 65 -Biscottes 70 -Biscuit 70 -Bouillie de farine 70 -Brioche 70 -Carottes (cuites) 85 -Céleri rave (cuit) 85 -Céréales raffinées sucrées 70 -Châtaigne, marron 60 -Chips 70 -Confiture et marmelade (sucrée) 65 -Corn Flakes, flocons de maïs 85 -Courges (diverses) 75 -Crème glacée classique (sucrée) 60 -Croissant 70 -Dattes 70 -Doughnuts 75

-Céleri rave (cru, rémoulade) 35	50	-Farine complète 60
-Céréales germées (germes de blé, de soja...) 15	-Epeautre (farine intégrale ancienne) 45	-Farine de blé blanche 85
-Cerises 25	-Epeautre (pain intégral) 45	-Farine de maïs 70
-Champignon 15	-Farine de kamut (intégrale) 45	-Farine de riz 95
-Chocolat noir (>70% de cacao) 25	-Farine de quinoa 40	-Fécule de pomme de terre (amidon) 95
-Chocolat noir (>85% de cacao) 20	-Fèves (cruées) 40	-Fève (cuites) 80
-Choux, choucroute, chou-fleur, choux de bruxelle 15	-Figues sèches 40	-Gaufre au sucre 75
-Coeur de palmier 20	-Flocons d'avoine (non cuite) 40	-Gelée de coing (sucrée) 65
-Clémentines 30	-Gelée de coing (sans sucre) 40	-Glucose 100
-Concombre 15	-Haricots rouges (boîte) 40	-Gnocchi 70
-Confiture ou marmelade (sans sucre) 30	-Jus d'ananas (sans sucre) 50	-Lasagnes 75
-Cornichon 15	-Jus d'orange (sans sucre et pressé) 45	-Maizena (amidon de maïs) 85
-Courgettes 15	-Jus d'airelle rouge/canneberge (sans sucre) 50	-Mayonnaise (industrielle, sucrée) 60
-Crustacés (homard, crabe, langouste) 5	-Jus de carottes (sans sucre) 40	-Melon 60
-Echalote 15	-Jus de mangue (sans sucre) 55	-Miel 60
-Endives 15	-Jus de pomme (sans sucre) 50	-Muesli (avec sucre, miel...) 65
-Epices (poivre, persil, basilic, origan, carvi, cannelle) 5	-Jus de raisin (sans sucre) 55	-Navet (cuit) 85
-Epinards 15	-Kaki 50	-Nouilles 70
-Figue, figue de barbarie (fraîche) 35	-Ketchup 55	-Nouilles/vermicelle chinois (riz) 65
	-Kiwi 50	-Pain au chocolat ou au lait 65
	-Lactose 40	-Pain bis (au levain), au seigle, complet 65
	-Litchi (fruit frais) 50	-Pain blanc 90
	-Macaronis (blé dur) 50	-Pain de mie ou hamburger 85
	-Mangue (fruit frais) 50	-Pain azyne 70
	-Moutarde (avec sucre ajouté)	

-Flageolets 25	55	-Pastèque 75
-Fromage blanc sans sucre 30	-Muesli (sans sucre) 50	-Pizza 60
-Fructose 20	-Noix de coco 45	-Polenta, semoule de maïs 70
-Haricot coco, haricot mange-tout, coco plat, cocos, pois mange tout 15	-Pâte à tartiner 55	-Pomme de terre en flocons (instantanée) 90
-Haricots blancs, noirs ou rouges 35	-Pain 100% intégral au levain pur 40	-Pomme de terre en purée 80
-Haricots verts 30	-Pain au quinoa (environ 65 % de quinoa) 50	-Pommes de terre au four 95
-Jus de citron (sans sucre) 20	-Pain azyme (farine intégrale) 40	-Pommes de terre cuits à l'eau/vapeur 70
-Jus de tomate 35	-Pain de Kamut 45	-Pommes de terre frites 95
-Lait de soja 30	-Pain grillé, farine intégrale sans sucre 45	-Pop corn (sans sucre) 85
-Lait (écrémé ou non) 30	-Papaye (fruit frais) 55	-Porridge, bouillie de flocons d'avoine 60
-Lentilles 30	-Patates douces 50	-Potiron 75
-Maïs ancestral (indien) 35	-Pâtes complètes (blé entier) 50	-Poudre chocolatée (sucrée) 60
-Mandarines 30	-Pâtes intégrales, al dente 40	-Raisins secs 65
-Moutarde 35	-Pêches (boîte, au sirop) 55	-Raviolis 70
-Navet (cru) 30	-Pepino, poire-melon 40	-Risotto 70
-Oignons 15	-Petits pois (boîte) 45	-Riz a cuisson rapide (précuit) 85
-Olives 15	-Pruneaux 40	-Riz au lait (sucré) 75
-Oranges (fruit frais) 35	-Raisin (fruit frais) 45	-Riz blanc standard 70
-Pain Essène (de céréales germées) 35	-Riz basmati complet 45	-Riz de Camargue 60
-Pamplemousse (fruit frais) 25	-Riz basmati long 50	-Riz long, riz parfumé (jasmin...) 60
-Pêches (fruit frais) 35	-Riz complet brun 50	-Riz soufflé, galettes de riz 85
-Petits pois (frais), pois -	-Riz rouge 55	-Sémoule, couscous 60
	-Sablé (farine intégrale, sans sucre) 40	-Sirop d'érable 65
	-Sarrasin, blé noir (intégral);	-Sirop de glucose, de blé, de riz

chiches, fafanel 35	farine ou pain) 40	100
-Poireaux 15	-Sauce tomate, coulis de tomate	-Sodas 70
-Poivrons 15	(avec sucre) 45	-Sorbet (sucré) 65
-Pomme (compote) 35	-Seigle (intégral; farine ou	-Sucre blanc (saccharose),
-Pomme, poire (fruit frais) 35	pain) 45	roux, complet, intégral 70
-Prunes (fruit frais) 35	-Sorbet (sans sucre) 40	-Tacos 70
-Radis 15	-Spaghettis al dente (cuits 5	
-Ratatouille 20	minutes) 40	
-Riz sauvage 35	-Spaghettis blancs bien cuits 55	
-Salade (laitue, scarole, frisée, mâche, etc.) 15	Surimi 50	
-Salsifis 30	-Sushi 55	
-Sauce tomate, coulis de tomate (sans sucre) 35	-Tagliatelles (bien cuites) 55	
-Tofu (soja) 15	-Topinambour 50	
-Tomates 30		
-Tomates séchées 35		
-Vinaigre 5		
-Yaourt édulcoré 15		
-Yaourt, yoghourt, yogourt (nature) 35		

Des méta-analyses d'études contrôlées sur l'alimentation dans lesquelles on avait remplacé les glucides dont l'indice glycémique était élevé par d'autres dont l'indice glycémique était faible au cours de repas mixtes ont montré une amélioration clinique significative de la maîtrise de la glycémie en deux semaines à six mois chez des personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2 (50, 51). Cette stratégie alimentaire a permis d'obtenir une amélioration de la glycémie postprandiale et du taux de protéine C réactive hautement sensible après un an (52) chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et une réduction du nombre d'épisodes d'hypoglycémie après 24 à 52 semaines chez les enfants et les adultes atteints de diabète de type 1 (51). Les conseils visant à encourager la consommation d'aliments à faible indice glycémique ont permis de maintenir les améliorations sur la glycémie et le cholestérol HDL après six mois, comparativement à un régime contenant des céréales à haute teneur en fibres (53), et d'améliorer le fonctionnement des cellules bêta après un an, comparativement à un régime faible en glucides et riche en graisses monoinsaturées (54), chez les personnes atteintes de diabète de type 2. On a montré également qu'un régime à faible indice glycémique, comparativement aux conseils basés sur les recommandations nutritionnelles de la Japanese Diabetes Society, avait amélioré le contrôle de la glycémie sur une période de trois mois chez des Japonais présentant une intolérance au glucose (IG) ou un diabète de type 2 (55). Aussi, comparativement aux conseils basés sur les recommandations de l'American Diabetes Association, avait réduit le besoin d'antihyperglycémiant durant un an chez des personnes dont le diabète de type 2 était mal maîtrisé (56). Il faut tenir compte de l'intérêt et des aptitudes du patient pour décider s'il convient de lui apprendre à utiliser l'indice glycémique.

Un apport de saccharose qui représente jusqu'à 10 % de l'apport énergétique quotidien total (50 à 65 g/jour chez une personne qui consomme de 2 000 à 2 600 kcal/jour) est acceptable, car rien ne porte à croire qu'un tel apport ait un effet néfaste sur la maîtrise de la glycémie ou le bilan lipidique chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 (57, 58). Un apport de saccharose qui représente plus de 10 % de l'apport énergétique quotidien total peut accroître la glycémie et le taux de triglycérides chez certaines personnes (59, 60). Les analyses systématiques et des méta-analyses d'études contrôlées sur l'alimentation ont montré que la consommation de fructose ajouté, au lieu d'une quantité égale d'autres sources de glucides (surtout l'amidon ou le saccharose), est peu susceptible d'avoir un effet néfaste sur le poids (61, 62), la tension artérielle (63) ou l'acide urique (62, 64), et peut même réduire le taux d'HbA1c (62, 66) chez la plupart des personnes diabétiques. Cependant, des doses quotidiennes de fructose supérieures à 60 g/jour ou représentant plus de 10 % de l'apport énergétique quotidien total peuvent élever légèrement le taux de triglycérides chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (67). Un apport énergétique excédentaire de fructose a contribué à un gain de poids et à des effets métaboliques indésirables chez les non-diabétiques (61, 64). Le document « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien » recommande de consommer jusqu'à 7 à 10 portions de légumes et fruits par jour (17). Aucune donnée n'indique que la consommation de fructose naturel contenu dans les fruits ait un effet néfaste. Une étude contrôlée avec répartition aléatoire a montré que la consommation d'environ 60 g/jour de fructose naturel contenu dans les fruits a entraîné une perte de poids et n'a pas eu d'effets négatifs sur le bilan lipidique, la tension artérielle, l'acide urique ou l'insulinorésistance,

comparativement à un régime à faible teneur en fructose, dans le cadre de régimes hypocaloriques équivalents chez des sujets non diabétiques ayant un excès de poids (68). Le fait d'encourager la consommation de fruits à faible indice glycémique plutôt qu'à indice glycémique élevé comme sources de fructose a aussi eu des effets bénéfiques sur la glycémie, sans causer d'effets métaboliques indésirables chez les personnes atteintes de diabète de type 2, après six mois (69).

4.1.3. Facteurs modifiants l'IG : (70)

4.1.3.1. La cuisson des aliments :

L'hydratation et la chaleur ont pour effet d'augmenter l'index glycémique d'un aliment. La carotte par exemple a un index glycémique de 16 quand elle est crue. Dès qu'elle est bouillie dans l'eau son index grimpe à 49 du fait de la gélatinisation de son amidon.

Certains processus industriels conduisent à maximaliser la gélatinisation. C'est le cas pour la fabrication des flocons (purée de pomme de terre instantanée) ou encore des cornflakes.

Ces opérations ont donc pour effet d'amplifier considérablement l'index glycémique.

De même, l'explosion du grain de maïs conduisant au pop-corn augmente de 15 à 20% l'index glycémique d'origine.

4.1.3.2. Le rapport amylose-amylopectine :

Le grain d'amidon est constitué de deux types de composants moléculaires: **l'amylose et l'amylopectine**. Ils peuvent être associés à des lipides, des protéines, des fibres et des micronutriments (vitamines, sels minéraux, etc.).

C'est essentiellement la proportion d'amylose par rapport à l'amylopectine qui détermine la nature physico-chimique des aliments amyliacés et leurs effets nutritionnels sur l'organisme humain.

Ce rapport amylose / amylopectine peut-être très différent d'une famille botanique à l'autre mais aussi d'une variété à l'autre à l'intérieur d'une même famille.

Les amidons de céréales contiennent en général, entre 15 et 28% d'amylose.

Mais certaines variétés de maïs en contiennent moins de 1%. D'autres variétés de maïs en revanche en contiennent de 55 à 80% mais ils sont peu cultivés, car plus le taux d'amylose est élevé, plus le rendement est bas. Les amidons des tubercules (appelés encore féculés), ce qui est le cas de la pomme de terre, ont une teneur en amylose beaucoup plus faible (de 17 à 22%). Quant aux amidons de légumineuses (lentilles, haricots secs, pois chiches ...), ils sont au contraire beaucoup plus chargés en amylose (de 33 à 66%).

Soumis à un chauffage en excès d'eau, la structure de l'amidon se modifie. Les grains d'amidons en s'hydratant progressivement gonflent et une fraction d'amylopectine passe en solution, puis ultérieurement si le chauffage se prolonge une fraction d'amylose passe elle aussi en solution.

Le résultat se traduit donc par une viscosité plus ou moins importante de la suspension. C'est le phénomène de la gélatinisation de l'amidon.

Or, plus la proportion d'amylose est faible, plus la gélatinisation est importante et inversement.

Il a pu être démontré que plus un amidon se gélatinisait (du fait de son faible taux d'amylose) plus il était aisément hydrolysable par les alpha-amylases (enzymes digestives de l'amidon), plus sa proportion à se transformer en glucose était forte et plus la glycémie avait évidemment tendance à s'élever.

En d'autres termes, moins il y a d'amylose dans un amidon, plus son index glycémique est élevé. Inversement, plus la proportion d'amylose est forte, moins la gélatinisation est importante, moins il y a transformation en glucose et plus l'index glycémique est bas.

Ainsi, on peut facilement comprendre pourquoi la pomme de terre qui a un taux d'amylose très faible, a un index glycémique élevé. Alors que la lentille qui a un taux d'amylose élevé a un index glycémique très bas.

4.1.3.3. Type de traitement technique et thermique dont l'aliment est l'objet : la pastification et la rétrogradation :

La « pastification » diminue l'index glycémique. Il existe en revanche un processus technique naturel qui tend à freiner l'hydratation de l'amidon. C'est le cas de la « pastification » du blé dur. L'extrusion de la pâte à travers une filière entraîne en effet un échauffement qui se traduit par la constitution d'un film protecteur qui contribuera à ralentir la gélatinisation des amidons lors de la cuisson.

Mais ce qui est surtout valable pour les spaghettis ou encore certaines tagliatelles, qui sont précisément « pastifiées », c'est à dire extrudées sous l'effet d'une forte pression, ne l'est ni pour les ravioles, ni pour les lasagnes, ni même pour les pâtes fraîches découpées avec une petite machine à main et dont l'index glycémique est ainsi beaucoup plus élevé, alors qu'elles sont composées de la même farine de blé dur.

A partir d'une même farine, on peut donc aboutir à des produits dont les index glycémiques vont du simple au double.

La rétrogradation : processus inverse de la gélatinisation

Après avoir fait l'objet d'une cuisson entraînant la gélatinisation, l'amidon lorsqu'il refroidit, fait l'objet de nouvelles modifications, c'est la rétrogradation.

Progressivement, le gel évolue vers une nouvelle réorganisation des macromolécules d'amylose et d'amylopectine. C'est le phénomène de la rétrogradation c'est à dire un retour (plus ou moins important) à la structure moléculaire antérieure. Le phénomène de rétrogradation augmente d'ailleurs avec le temps et avec la diminution de la température.

La conservation prolongée à basse température (5°) d'aliments amylicés (plats cuisinés sous vide) favorise donc la rétrogradation. Le même phénomène est obtenu en laissant sécher certains aliments. Par exemple, plus le pain est rassis, plus l'humidité en migrant vers l'extérieur favorise la rétrogradation de l'amidon. C'est aussi le cas lors de la réalisation du pain grillé.

Même si la rétrogradation n'entraîne pas une réversibilité totale de la gélatinisation il n'empêche qu'elle permet une diminution de l'index glycémique.

On peut aussi en déduire qu'un pain fabriqué avec la même farine, selon qu'il est fraîchement cuit (et encore chaud) rassis ou toasté, n'aura pas le même index glycémique.

De même, on peut penser que le fait de congeler un pain frais puis de le décongeler à température ambiante conduit à lui abaisser sensiblement son index glycémique d'origine.

D'autre part, il est intéressant de savoir que des lentilles vertes froides (24 heures au frigo) ont un index glycémique encore plus bas que fraîchement cuites. Car plus l'amidon d'origine est riche en amylose, plus le phénomène de rétrogradation est efficace.

Cependant, il a été montré que le fait de rajouter des lipides à un amidon qui a fait l'objet d'une gélatinisation, entraîne un ralentissement de la rétrogradation.

Par ailleurs, il est bon de savoir qu'un amidon rétrogradé qui est réchauffé perd une partie de son pouvoir de gélatinisation. Une fraction (10% environ) de l'amidon rétrogradé devient thermorésistante, ce qui tendrait à montrer que le réchauffage d'un glucide après le stockage au froid, contribuerait à en abaisser l'index glycémique.

Enfin il est important de mentionner que l'amidon à l'état natif (brut et naturel) n'est pas présent uniquement dans les aliments crus. Il peut dans certains cas persister sous cette forme après cuisson lorsque la teneur en eau du produit a été localement insuffisante pour permettre sa gélatinisation. C'est notamment le cas de la croûte de pain et des biscuits de type sablés où la structure granulaire de l'amidon persiste en partie après la cuisson diminuant

d'autant leur index glycémique par rapport aux amidons qui eux auront été gélatinisés.

C'est aussi pourquoi la cuisson à la vapeur douce ou à l'étouffée qui a un faible pouvoir d'hydratation comparé à la cuisson par immersion entraîne une moindre gélatinisation.

4.1.3.4. Le contenu en protéine et en fibre :

Pour certains glucides, le contenu naturel en protéines peut être à l'origine d'une moindre hydrolyse (digestion) des amidons et en conséquence d'une diminution de l'index glycémique.

C'est notamment le cas de la famille des céréales.

Le phénomène est particulièrement évident dans le cas des pâtes alimentaires. La présence de gluten ralentit en effet l'action des amylases digestives ce qui limite d'autant l'absorption de glucose.

Il apparaît d'autre part que la teneur en fibres alimentaires d'un amidon peut constituer une barrière à l'action des amylases et ainsi diminuer encore d'autant l'absorption du glucose. Toutefois, il semble que ce soit essentiellement les fibres solubles qui peuvent jouer un rôle direct ou indirect sur la diminution de l'absorption intestinale du glucose et ainsi faire baisser l'index glycémique de l'amidon en question.

4.1.3.5. Le degré de mûrissement et de vieillissement des fruits:

L'index glycémique des fruits amylacés augmente en fonction de leur degré de mûrissement. Le phénomène est particulièrement important pour la banane. Une banane verte aura un index glycémique assez bas (IG d'environ

40), au terme de son mûrissement l'index sera beaucoup plus élevé (IG: 65) du fait de la transformation de son amidon qui au fur et à mesure du mûrissement devient de moins en moins résistant. Le fait de cuire la banane verte entraîne le même phénomène.

Pour essayer d'être le plus exhaustif possible, il faut aussi noter que la conservation de certains aliments, la pomme de terre notamment, entraîne une augmentation de l'IG du fait de la transformation naturelle de leurs amidons. Les pommes de terre qui ont été conservées plusieurs mois ont donc un index glycémique plus élevé que les pommes de terre nouvelles.

4.1.3.6. La taille des particules :

Lorsqu'un amylicé fait l'objet d'un broyage, plus les particules d'amidon sont fines, plus l'hydrolysement des molécules d'amidon est facilitée ce qui a pour conséquence d'augmenter l'index glycémique.

Ceci est notamment le cas pour les céréales lorsqu'elles sont réduites en farine. La farine de riz a donc un IG plus important que le riz d'origine.
(Tableau 7)

Tableau7 : tableau représentant l'impact de la taille des particules sur l'index glycémique :

Nutriments	Farine intégrale pour 100g	Farine blanche (T55) pour 100g
Protéines	12 g	8 g
Lipides	2.5 g	1 g
Glucides	60 g	74 g
Fibres	10 g	3 g
Eau	15.5 g	14 g
Taille des particules	Grossières	Fines
Index glycémique	40	70

III. Les différentes mesures nutritionnelles suivies et leurs effets :

1. Dans quel type et à quel stade les mesures nutritionnelles sont-elles utiles, voire nécessaires ?

La réponse est simple : dans tous les types et à tous les stades !

Dans le diabète de type 1 :

Les mesures diététiques doivent être entreprises dès la découverte du diabète sucré qui nécessite la mise en route d'une insulinothérapie immédiate. Insulinothérapie et mesures diététiques doivent être couplées pour essayer de réduire les fluctuations glycémiques vers le haut (dérives glycémiques postprandiales) ou vers le bas (épisodes hypoglycémiques survenant dans le postprandial tardif ou dans les périodes interprandiales). Le diabète de type 1 est caractérisé par une carence insulinique qui nécessite un traitement insulinique dont les principes consistent à mimer les deux composantes de la sécrétion insulinique physiologique : la sécrétion basale et les décharges insuliniques qui surviennent au moment des repas. Malgré tous les progrès réalisés au cours des dernières années (schémas optimisés de type basal-bolus à l'aide de multi-injections ou de pompes à insuline), l'administration d'insuline ne parvient jamais à reproduire la sécrétion normale qui est régulée chez le sujet non diabétique par un système de feedback précis dont les facteurs déclenchant sont les taux de la glycémie et ses variations.

L'absorption intestinale des glucides alimentaires, phénomène aléatoire et variable d'un jour à l'autre, ne fait qu'aggraver le manque de reproductibilité des profils glycémiques. À titre d'exemple, deux repas qui contiennent la même quantité de glucides ne conduisent pas à la même montée glycémique car la nature de l'aliment, son degré de cuisson, son association avec d'autres aliments et la vitesse de vidange gastrique interviennent dans l'absorption intestinale des glucides. L'insulinothérapie fonctionnelle est une tentative éducative louable pour essayer de coupler l'adaptation des doses d'insuline aux choix alimentaires du sujet (71) Il n'en reste pas moins que le problème reste non résolu au niveau individuel car il est impossible de fournir une solution déterministe (définition d'une dose d'insuline précise) à des phénomènes probabilistes : absorption des glucides, résorption des injections de l'insuline dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Le but des mesures diététiques est d'essayer de réduire cette variabilité en proposant un programme nutritionnel dans lequel les quantités de glucides doivent être relativement constantes pour un repas donné et dans lequel toute augmentation de la ration glucidique doit être compensée par un ajustement adéquat des doses d'insuline (71). En général, la dose d'insuline est de 1 unité pour 10 g de glucides. Pour le petit déjeuner, il est souvent nécessaire de prévoir une dose plus élevée : 1,5 à 2 U pour 10 g de glucides car c'est le moment où l'insulinorésistance et la production hépatique de glucose sont à leur maximum.

Dans le diabète de type 2

Les mesures diététiques sont utiles, voire indispensables, aux différentes étapes de l'histoire naturelle de la maladie.

Le diabète de type 2 évolue sur de nombreuses années en passant par plusieurs périodes : le prédiabète, le diabète méconnu et enfin le diabète. Tous ces stades sont accompagnés d'une insulino-résistance, de désordres glycémiques plus ou moins marqués qui s'aggravent avec la disparition progressive de l'insulinosécrétion résiduelle. Avec l'évolution de la maladie apparaissent des anomalies tensionnelles ou lipidiques (dyslipidémie du diabétique) qui augmentent le risque de complications vasculaires. Les mesures diététiques comme les traitements médicamenteux ont pour but de réduire l'insulino-résistance, de sauvegarder l'insulinosécrétion résiduelle, de réduire les perturbations glycémiques, lipidiques et tensionnelles et d'éviter le passage d'une étape donnée de la maladie à l'étape suivante. À titre d'exemple, il a été clairement démontré par plusieurs études de prévention que le risque de conversion d'une intolérance au glucose en diabète est diminué en moyenne de moitié par des mesures hygiéno-diététiques combinant un régime de restriction calorique et une activité physique (72). Ces résultats encourageants obtenus avec des pertes de poids modérées (4 à 6 kg) sont supérieurs à ceux observés lors d'essais conduits avec des médicaments comme l'acarbose ou la metformine.

La distribution idéale des macronutriments chez les personnes atteintes de diabète peut être personnalisée en fonction des préférences et des goûts de chacun puisque, selon plusieurs études, diverses variantes peuvent être efficaces (73).

Il peut être nécessaire de modifier les médicaments ou leur posologie lorsqu'on change la répartition des macronutriments (74) ou de réduire le nombre de calories dans un régime (75).

Considérations particulières pour les personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2 insulinotraitées :

La régularité de l'apport glucidique (76) ainsi que de l'heure et de l'espacement des repas peuvent contribuer à la maîtrise de la glycémie (19, 76, 77). Les collations prévues dans le plan alimentaire doivent être adaptées en fonction de l'espacement des repas, du contrôle métabolique, du traitement et du risque d'hypoglycémie, et prendre en compte le risque de prise de poids (78, 79). Les personnes atteintes de diabète de type 1 recevant un traitement intensif maîtrisent moins bien leur glycémie lorsque leur régime alimentaire est riche en lipides totaux et saturés et faible en glucides (80). Les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 qui doivent être traitées avec de l'insuline, dans un schéma basal-bolus, doivent ajuster leur insulinothérapie selon la teneur en glucides de leurs repas. L'insulinothérapie intensive comportant de multiples injections d'insuline à action rapide adaptées à la consommation de glucides permet une certaine flexibilité à l'égard de la taille et de la fréquence des repas (81, 82).

En apprenant aux personnes atteintes de diabète de type 1 (83) ou de type 2 (84) à adapter les doses d'insuline à la teneur en glucides de leurs repas (p. ex., par le calcul des glucides), on peut leur permettre de mieux maîtriser leur taux d'HbA1c, leur glycémie et d'améliorer leur qualité de vie (85, 86). Pour ce faire, elles doivent soustraire les fibres alimentaires et l'alcool de sucre de la quantité totale de glucides. De plus, de nouvelles technologies interactives qui se servent de la téléphonie cellulaire pour informer ou calculer le ratio insuline en bolus/glucides ainsi que la télémédecine qui permet de communiquer avec les fournisseurs de soins se sont avérées utiles pour réduire le gain de poids et le

temps consacré à la formation, tout en améliorant la qualité de vie des patients et leur satisfaction relativement à leur traitement (87).

2.Régimes végétariens :

Un régime végétalien faible en lipides, à volonté, s'est révélé aussi bénéfique que le régime classique proposé par le guide alimentaire de l'American Diabetes Association pour assurer une perte de poids et améliorer la glycémie à jeun, les triglycérides et le cholestérol LDL pendant 74 semaines chez les adultes atteints de diabète de type 2, et si l'on tient compte des changements apportés au traitement médicamenteux, a permis d'améliorer davantage la glycémie et les lipides plasmatiques que le régime classique (88). Il faut cependant noter que dans ces deux régimes, des conseils diététiques et des recettes étaient fournis toutes les semaines ou toutes les deux semaines par une diététiste ou un conseiller culinaire (88). De même, chez les personnes atteintes de diabète de type 2, un régime végétarien hypocalorique a permis d'améliorer davantage l'indice de masse corporelle et le cholestérol LDL que le régime classique (89). Bien que les deux régimes aient été efficaces pour réduire le taux d'HbA1c, plus de participants du groupe suivant un régime végétarien ont pu réduire leur médication antidiabétique, comparativement au groupe ayant adopté le régime classique (43 % comparativement à 5 %, respectivement).

2.1. Etude de National Institutes of Health aux Etats-Unis : (90)

Sur la base des données scientifiques, une équipe de chercheurs a testé les régimes végétaliens. Après une série d'études préliminaires favorables et avec le soutien des National Institutes of Health aux Etats-Unis, ils ont réalisé un essai aléatoire comparant un régime végétalien pauvre en graisses à un régime basé

sur les directives de l'Association américaine du diabète (ADA). En collaboration avec la George Washington University, Etats-Unis, et l'Université de Toronto, Canada, 99 adultes atteints de diabète de type 2 qui sont sous traitement antidiabétique oral ont participé à l'étude sur 22 semaines.

Régime végétalien intégral

Le régime végétalien avait trois composants : il excluait tout produit d'origine animale (viande, œufs, produits laitiers), il était pauvre en graisses et il favorisait les aliments ayant un faible indice glycémique (un système scientifique de classement des hydrates de carbone selon leur effet sur la glycémie dans les deux heures qui suivent les repas). Les repas typiques étaient les suivants :

Petit-déjeuner : flocons d'avoine à la cannelle et aux raisins, une tranche de melon et éventuellement une saucisse végétarienne

Déjeuner : un bol de soupe aux pois cassés, des fèves et du riz ou un chili végétarien

Dîner : des pâtes à la sauce tomate, un ragoût végétarien ou un burrito de fèves, riche en légumes.

Le régime ne fixait aucune limite de calories, d'hydrates de carbone ou de portions, et la répartition énergétique était plus ou moins de 10 % de graisses, 15% de protéines et 75 % d'hydrates de carbone.

Régime standard

Par contre, le régime de l'ADA limitait les protéines entre 15 % et 20 % de l'apport global, les graisses saturées en dessous de 7 %, les hydrates de carbone

et les graisses mono- insaturées entre 60 % et 70 %, le cholestérol sous le seuil de 200 mg par jour. En outre, le régime était individualisé sur la base du poids corporel et des concentrations de lipides sanguins. Les participants du groupe soumis au régime de l'ADA affichant un indice de masse corporel supérieur à 25 kg/m² devaient réduire leur apport énergétique entre 500 et 1000 kcal.

Remarque : Pour les personnes des deux groupes, l'activité physique est restée constante et les médicaments n'ont pas été modifiés au début, mais en cas d'un résultat hypoglycémique, les posologies étaient diminuées.

Résultats :

Groupe de régime végétalien : baisse d'HbA1c de 1,2 % (de 8 à 6,8 % pendant l'étude sur 22 semaines).

Groupe de régime l'ADA : la baisse du taux d'HbA1c a été de 0,4 %.

Cette réduction est plus importante que celle généralement observée pour les médicaments oraux seuls.

Pour placer ces observations en perspective, l'étude novatrice UKPDS a démontré qu'une baisse des taux d'HbA1c de 1 % chez des personnes atteintes de diabète de type 2 réduisait le risque de complications aux yeux ou aux reins d'environ 37 %. Il s'agit de l'effet de la réduction des taux d'HbA1c uniquement et cela ne tient pas compte de la capacité du régime alimentaire à réduire le cholestérol et la pression artérielle.

Les personnes suivant le régime végétalien ont réduit leur taux de cholestérol LDL de 21 %, soit une baisse beaucoup plus importante que les 9 % observés dans le groupe soumis au régime de l'ADA. Bien que la plupart des

participants prenaient des hypotenseurs et avaient des taux de pression artérielle normaux, les participants soumis au régime végétalien affichaient une réduction moyenne de 4 % de la pression artérielle systolique et de 5 % de la pression artérielle diastolique. Malgré l'absence de limites en termes de calories dans le groupe soumis au régime végétalien, la perte de poids était de 5,8 kg, par rapport à 4,3 kg dans le groupe soumis au régime de l'ADA.

Explication des mécanismes :

Des études récentes suggèrent que l'insensibilité à l'insuline est associée à l'accumulation de graisses dans les cellules musculaires (lipides intramyocellulaires), apparemment due à une baisse d'origine génétique de l'activité mitochondriale. Cette accumulation de lipides semble être influencée par l'alimentation.

Les régimes alimentaires riches en graisses semblent inhiber les gènes nécessaires à l'activité mitochondriale dans le muscle squelettique, entraînant l'accumulation de graisses dans les cellules musculaires. Quelques jours de régime riche en graisses suffisent à augmenter le taux de lipides intramyocellulaires. Tout comme une clé ne pourra jamais ouvrir un verrou si quelqu'un a malicieusement introduit de la colle dans le mécanisme, la capacité de l'insuline à conduire le glucose dans une cellule, via la signalisation intracellulaire, est altérée par l'accumulation de graisse intracellulaire. Des chercheurs de l'Université catholique de Rome en Italie ont démontré que les lipides intramyocellulaires pouvaient être réduits rapidement, quoiqu'en utilisant une méthode qui n'est pas recommandée comme traitement habituel.

En 2002, huit personnes ont subi une réduction gastrique, consistant à réduire l'estomac à un petit sac de la taille d'un œuf et à couper l'intestin, puis à rattacher la partie inférieure du petit intestin directement à l'estomac réduit. Puisque les graisses sont absorbées dans la partie supérieure du petit intestin, cette procédure altère l'absorption des graisses. Le résultat était non seulement une perte de poids (en moyenne de 137 kg à 104 kg sur 6 mois), mais également une réduction de 87 % des lipides intramyocellulaires. En outre, même si les participants restaient en surpoids, leur insensibilité à l'insuline avait pratiquement disparu.

Un régime végétalien pauvre en graisses atteint pratiquement le même objectif via l'adaptation du menu. Exempt de graisses animales et de la plupart des huiles végétales, le régime réduit fortement l'apport en graisses, entraînant vraisemblablement une réduction des lipides intramyocellulaires.

Les conclusions d'une étude menée à l'Imperial College de Londres au Royaume-Uni soutiennent cette hypothèse : les concentrations de lipides intramyocellulaires étaient inférieures d'environ 30 % chez un groupe de végétaliens, par rapport à un groupe d'omnivores de même poids et de même âge.

L'effet hypolipidémiant d'un régime végétalien pauvre en graisses s'explique par l'absence de graisses animales et de cholestérol, et l'abondance de fibres solubles. Cet aspect est particulièrement important étant donné que les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès et d'invalidité chez les personnes atteintes de diabète. Une hausse temporaire des taux de triglycérides peut se produire chez les personnes qui consomment des hydrates

de carbone raffinés, des aliments qui ont subi un traitement visant à supprimer leur contenu élevé en fibres, comme le riz blanc, le pain blanc, les céréales sucrées et les pâtes fabriquées à partir de farine blanche. Le régime utilisé dans le cadre de notre étude a donné le résultat inverse avec une forte chute des taux de triglycérides moyens. Nous l'attribuons au fait que le régime végétalien était non seulement pauvre en graisses mais également riche en fibres et en aliments caractérisés par un faible indice glycémique.

La perte de poids s'explique évidemment par le fait que la réduction de l'apport en graisses et l'augmentation de l'apport en fibres réduisent la densité énergétique du régime alimentaire. La réduction de l'apport énergétique est similaire à celle obtenue par le biais du régime de l'ADA, mais sans la sensation de faim provoquée habituellement par la limitation des calories.

Afin de rassurer les prestataires de soins qui pourraient douter de l'acceptabilité du régime, nous avons étudié cet aspect par le biais de mesures quantitatives de l'acceptabilité du régime sur plusieurs populations cliniques, qui ont révélé qu'un régime végétalien intégral ou végétarien pauvre en graisses n'était pas plus difficile à suivre que d'autres régimes thérapeutiques. En fait, tout comme arrêter de fumer est pour beaucoup plus facile que d'essayer de limiter le nombre de cigarettes, le fait d'éviter simplement certains aliments peut être plus facile que d'essayer d'en limiter la consommation.

2.2. Recommandations :

Pour faciliter l'adoption d'un régime végétalien pauvre en graisses, on conseille de suivre deux étapes :

➤ Exploration :

Pendant une à deux semaines avant le changement de régime alimentaire, la personne peut essayer des recettes afin d'identifier une série de plats attrayants et faciles à préparer. Les personnes qui ont l'habitude de consommer des aliments prêts à servir ou de dîner au restaurant exploreront les options proposées, qui sont probablement plus nombreuses qu'elles ne l'imaginent a priori.

➤ Essai :

Dès que la personne se sent prête, l'étape suivante consiste à initier une période de 3 semaines pendant laquelle chaque repas est préparé sur la base des recettes sélectionnées à l'étape 1. Après trois semaines, la personne aura perdu du poids, amélioré sa glycémie et surtout commencé à constater un changement dans ses goûts ; la plupart des gens s'adaptent facilement et ne souhaitent pas revenir à leurs habitudes précédentes.

3. Régimes méditerranéens :

Le terme « régime méditerranéen » à d'abord été défini dans les années 1960 comme un régime basé sur la consommation de produits végétaux (91). Il comprend généralement une grande consommation de fruits, de légumes, de légumineuses, de noix, de graines, de céréales et de grains entiers, une consommation modérée à élevée d'huile d'olive (comme principale source de matières grasses), une consommation faible à modérée de produits laitiers, de poissons et de volailles, une faible consommation de viande rouge (91, 92) **(Fig. 9).**

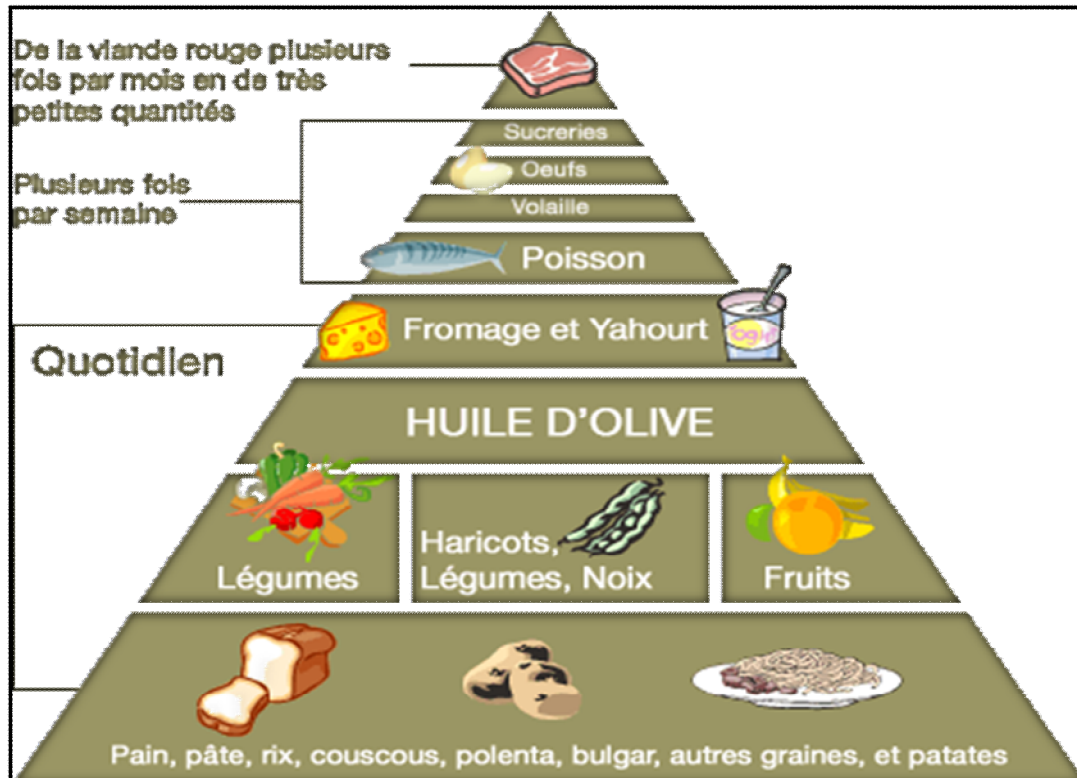


Figure 9 : pyramide de la diète méditerranéenne

Une revue systématique d'études avec répartition aléatoire sur l'alimentation a montré que le schéma de type méditerranéen améliore la maîtrise de la glycémie et les facteurs de risque cardiovasculaire, y compris la tension artérielle systolique, le cholestérol total, le cholestérol HDL, le rapport CT/ cholestérol HDL et les triglycérides chez les personnes atteintes de diabète de type 2 qui n'étaient pas encore soumis à un traitement médicamenteux antidiabétique (93).

De vastes études indépendantes bien conçues, contrôlées et avec répartition aléatoire, menées auprès de personnes atteintes de diabète de type 2, ont aussi montré ses effets bénéfiques à long terme.

3.1. Etude d'Annals of Internal Medicine : (94)

Dans Annals of Internal Medicine paru en septembre 2009 le rapport d'une étude diététique de vaste envergure très élaborée menée auprès de patients en état de surpoids chez qui l'on venait de diagnostiquer un diabète de type 2.

Procédure d'étude :

Sur 215 patients qui **n'étaient pas encore soumis à un traitement médicamenteux antidiabétique**, le groupe de travail de l'Université de Naples dirigé par le professeur Katherine Esposito a comparé pendant une durée d'intervention de quatre ans les effets d'un régime de type méditerranéen (RM) pauvre en glucides mais enrichi en acides gras monoinsaturés avec le régime alimentaire pauvre en matière grasse et en cholestérol mais riche en glucides strictement conforme aux recommandations de l'American Heart Association (AHA).

Les patients des deux groupes ont bénéficié d'un suivi intensif et dans les deux cas, on a fortement insisté sur la consommation de polysaccharides «sains», à savoir les féculents et les céréales complètes. Les patients ont par ailleurs été enjoins de réduire leur consommation de sucreries. Pour les deux régimes, les femmes ne devaient pas dépasser l'équivalent de 1500 kcal par jour et les hommes de 1800 kcal. La principale différence entre les deux régimes alimentaires résidait dans leur composition en macronutriments : le RM comportait au minimum 30 % de matière grasse et au maximum 50 % de glucides tandis que le régime de l'AHA apportait 30 % de matière grasse au maximum et au moins 50 % de glucides.

Dans les faits, au cours des quatre années de l'étude, on a observé en moyenne les valeurs suivantes pour le groupe RM: 44 % de glucides, 38 % de matières grasses et 18 % de protéines.

Le groupe du régime AHA consommait en moyenne 52 % de glucides, 30% de matière grasse et 18 % de protéines.

Résultats de l'étude :

Poids et indice de masse corporel (IMC) :

A presque tous les égards, pour une réduction identique de l'apport calorique, le RM modérément réduit en glucides et riche en matière grasse a donné de meilleurs résultats que le régime pauvre en matière grasse et riche en glucides. Le RM, avec son apport restreint en hydrates de carbone, a permis une nette diminution du poids corporel: à l'issue de la première année, les participants avaient perdu 6.2 kg en moyenne, alors que la perte de poids s'élevait à

4.2 kg chez les probants sous régime AHA. Après quatre années, la perte de poids différait encore à raison de 3.8 kg pour le premier groupe contre 3.2 kg pour le second, mais les différences n'étaient plus significatives. Le RM a également été plus concluant en ce qui concerne le tour de taille et l'IMC, bien qu'après la première année, les différences soient devenues insignifiantes pour ces paramètres également.

Glycémie et lipidémie :

Le RM a aussi été plus efficace s'agissant des paramètres de la résistance à l'insuline et du contrôle de la glycémie: il faisait baisser davantage le taux de glycémie à jeun et le taux d'HbA1c, d'où un taux d'insuline à jeun et un indice HOMA plus bas chez les probants sous RM.

A noter toutefois que la différence n'était pas significative à tout moment entre les deux types de régimes. Par contre, le taux du cholestérol HDL était toujours significativement plus élevé et celui des triglycérides significativement plus bas sous le régime RM que sous le régime AHA. Enfin, une plus forte baisse des pressions systolique et diastolique a été observée chez les patients sous RM, une différence qui perdait toutefois sa significativité statistique au cours des deux dernières années.

Médicaments :

Après quatre années de régime, 44 % des patients du groupe RM ont dû amorcer un traitement médicamenteux antidiabétique, contre 70 % des patients du groupe AHA.

En résumé, après 4 ans, un régime de type méditerranéen faible en glucides a réduit le taux d'HbA1c et retardé le besoin d'un traitement médicamenteux antihyperglycémiant, comparativement à un régime faible en lipides.

3.2. Autres études :

➤ L'étude DIRECT (Dietary Intervention Randomized Controlled Trial) a montré qu'après 2 ans, un régime hypocalorique de type méditerranéen a permis de réduire la glycémie à jeun chez un sous-groupe de personnes modérément

obèses atteintes de diabète de type 2, comparativement à des régimes hypocaloriques faibles en lipides ou en glucides (95). Comparativement au régime basé sur les recommandations de l'American Diabetes Association, les régimes méditerranéens traditionnels ou faibles en glucides ont permis de réduire les taux d'HbA1c et de triglycérides, alors que seul le régime méditerranéen faible en glucides a permis d'améliorer après un an les taux de cholestérol LDL et HDL chez des personnes atteintes de diabète de type 2 ayant un surplus de poids (96). Ces bienfaits du régime méditerranéen sur le métabolisme semblent également favoriser la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

➤ L'étude PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), menée avec répartition aléatoire dans plusieurs centres en Espagne, visait à comparer l'efficacité du régime méditerranéen lorsqu'on ajoutait de l'huile d'olive extra-vierge ou un mélange de noix à une alimentation faible en lipides pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs chez 7 447 participants présentant un risque cardiovasculaire élevé (dont 3 614 participants [49 %] atteints de diabète de type 2), a été interrompue prématurément en raison des résultats obtenus particulièrement probants. Les deux types de régime méditerranéen ont montré une réduction d'environ 30 % du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs. Aucune différence n'a été observée entre les sous-groupes de participants, atteints de diabète ou non, sur une période de suivi médiane de 4,8 ans (97).

4. Régime alimentaire DASH (Dietary Approaches to Stopping Hypertension) et schémas diététiques hyposodés :

Les stratégies diététiques visant à réduire la tension artérielle ont mis l'accent sur la réduction de la consommation de sel et le régime DASH. Même si les conseils nutritionnels pour la population générale recommandent, à partir de l'âge d'un an, un apport de sodium visant l'objectif cible de 1 000 à 1 500 mg/jour (selon l'âge, le sexe, la grossesse et l'allaitement) (98), certaines craintes ressortent d'études prospectives de cohortes signalant qu'une faible consommation de sodium pourrait être associée à une mortalité plus élevée chez les personnes atteintes de diabète de type 1 (99) et de type 2 (100). Le régime alimentaire DASH ne vise pas une réduction de l'apport de sodium, mais plutôt une consommation accrue de légumes, de fruits et de produits laitiers faibles en lipides, en plus d'inclure des grains entiers, de la volaille, du poisson et des noix. Il propose moins de viande rouge et de viandes transformées, de sucreries, de boissons contenant du sucre, de lipides totaux et saturés, de cholestérol ainsi que davantage de potassium, de calcium, de magnésium, de fibres alimentaires et de protéines que les régimes occidentaux types (101, 102). On a montré que le régime DASH réduisait la tension artérielle systolique et diastolique par rapport à un régime typiquement américain ayant le même apport de sodium chez des personnes avec ou sans hypertension, y compris des personnes dont la glycémie était bien maîtrisée (101, 102). Ces améliorations de la tension artérielle se maintenaient, peu importe les niveaux appariés d'apport sodique : élevé (3 220 mg), moyen (2 300 mg) ou faible (1 495 mg) (102). Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, le régime DASH, par rapport à un régime témoin fournissant le même apport moyen de sodium (2 400 mg), a permis de réduire la

tension artérielle systolique et diastolique ainsi que le taux d'HbA1c, la glycémie à jeun, le poids, le tour de taille, le cholestérol LDL, le taux de protéine C réactive et d'augmenter le taux de cholestérol HDL en 8 semaines (103, 104).

5. Régimes mettant l'accent sur des aliments spécifiques :

➤ Une revue systématique et une méta-analyse d'études contrôlées avec répartition aléatoire ont montré que les régimes à haute teneur en légumineuses (haricots et pois secs, pois chiches, lentilles), seuls ou dans le cadre d'un régime à faible indice glycémique ou riche en fibres, ont permis de réduire la glycémie à jeun ou le taux de protéines sanguines glyquées, y compris l'HbA1c, chez des personnes diabétiques ou non (105). En plus de réduire la glycémie à jeun, une étude contrôlée avec répartition aléatoire portant sur une combinaison de légumineuses et de grains entiers pour remplacer en partie le riz dans le régime des personnes atteintes de diabète de type 2, a aussi montré une augmentation du taux de C-HDL (106).

➤ Une autre technique nouvelle, mais simple, qui encourage d'abord la consommation de légumes, suivi de celle des autres glucides, lors d'un repas, s'est aussi révélée plus efficace pour améliorer la maîtrise glycémique (HbA1c) qu'un régime fondé sur un système d'échanges, après 24 mois de suivi, chez des personnes atteintes de diabète de type 2 (107). Une portion de deux onces de noix mixtes non salées par jour (ou 50 à 75 g, en fonction des besoins caloriques individuels) pendant 13 semaines, comme substitut aux aliments riches en glucides, chez des personnes atteintes de diabète de type 2 a permis d'obtenir une réduction de l'HbA1c, du cholestérol total, du cholestérol LDL, mais non du

cholestérol HDL, avec pour résultat un meilleur rapport CT/C-HDL et aucun gain de poids concomitant (108).

6. La consommation d'aliments crus :

La transformation thermique des aliments à très haute température, comme la friture et la cuisson sur le gril ou au grilloir, entraîne la formation de produits terminaux de glycation avancée (AGE), un type de pro-oxydants dont 10 % sont absorbés. Les repas riches en produits terminaux de glycation avancée augmentent les marqueurs de dysfonction endothéliale et adipocytaire chez les adultes atteints de diabète de type 2 (111) et altère la fonction vasculaire (112). Une étude de 4 mois avec répartition aléatoire, portant sur l'alimentation de 36 participants atteints ou non de diabète de type 2, a montré que la cuisson des aliments à basse température, dans un liquide de préférence, en vue de réduire les produits terminaux de glycation avancée, avait amélioré l'insulinorésistance chez des personnes diabétiques; toutefois, le taux d'HbA1c n'a pas été mesuré (113).

7. Substituts de repas :

Les régimes amaigrissants à l'intention des personnes atteintes de diabète peuvent inclure occasionnellement des substituts de repas (Un substitut de repas est pris pour remplacer un ou plusieurs repas durant une journée. Ils sont hypocaloriques, c'est-à-dire faibles en calories. Ces substituts se présentent sous différentes formes : en poudre à reconstituer, en crèmes, en boissons et en barres). Les substituts de repas offerts sur le marché, à portion contrôlée, enrichis de vitamines et minéraux, remplacent généralement un ou deux repas par jour dans ce type de régime. Des études contrôlées avec répartition aléatoire

sur l'alimentation ont montré que l'ajout dans le régime alimentaire d'une certaine proportion de substituts de repas permet d'obtenir une perte de poids comparable (114) ou plus élevée (115,116) par rapport à un régime hypocalorique standard sur une période d'un an ou moins, et de maintenir ce poids jusqu'à 86 semaines, chez des personnes atteintes de diabète de type 2 ayant un excès de poids. Cette perte de poids a donné lieu à un meilleur contrôle de la glycémie pendant plus de 3 mois et jusqu'à 34 semaines (116,117); le besoin d'antihyperglycémifiants a été réduit jusqu'à un an sans augmentation des effets indésirables ou des épisodes d'hypoglycémie (115,117).

Les substituts de repas se sont aussi révélés bénéfiques comme élément des interventions intensives axées sur le mode de vie. Dans le cadre de l'étude Look AHEAD, des substituts de repas ont été prescrits entre la 3^{ème} et la 19^{ème} semaine aux participants du groupe de modification intensive du mode de vie atteints de diabète de type 2 et ayant un excès de poids : Glucerna (Abbott Laboratories, Abbott Park, É.-U.), HMR (Health Management Resources Corp., Boston, É.-U.), Optifast (Nestlé, Vevey, Suisse) ou Slimfast (Unilever, Londres, R.-U. et Rotterdam, Pays-Bas). Chez les participants du quartile consommant le plus de substituts de repas, la probabilité d'atteindre l'objectif de réduction pondérale de 7 % et de 10 % était quatre fois plus élevée que chez les participants du quartile qui en consommaient le moins (118). Les substituts de repas avec diverses répartitions de macronutriments destinés aux personnes diabétiques n'ont pas présenté d'avantages nets, mais peu d'études sont disponibles sur le sujet (119, 120).

8. Est-il possible de guérir le diabète par l'intervention nutritionnelle ?

La réponse est positive pour les diabétiques type 2... !

Classiquement, le diabète de type 2 est considéré comme une maladie évolutive qui associe une insulino-résistance et une insulino-pénie de degré variable.

Cette notion de progression de la maladie semble liée notamment à la lente dégradation de la masse et de la fonction bêta-cellulaire qui pourrait être d'origine génétique. Mais il semble que cette évolution ne soit pas toujours inexorable et plusieurs essais randomisés indiquent que **l'intervention nutritionnelle ou la chirurgie de l'obésité chez un patient présentant un diabète de type 2 pourrait permettre l'arrêt des traitements anti-diabétiques oraux et de l'insuline ainsi que la « rémission » ou « réversibilité » de la maladie.**

Les grands essais de prévention primaire (Finnish Diabetes Prevention study,

Diabetes Prevention Program (DPP)) ont montré le bénéfice de l'intervention nutritionnelle par l'activité physique, la perte de poids et les changements alimentaires (121, 122) chez des sujets pré-diabétiques intolérants au glucose.

Dans une publication, Gregg et al. rapportent les résultats observationnels portant sur les données de 4 503 sujets avec une obésité sévère (IMC moyen : 35,8 kg/m²), âgés de 59 ans, présentant un diabète connu depuis 5 ans avec une

HbA1c autour de 7,3 % et **en majorité sous antidiabétiques oraux (ADO) seuls.**

Le critère de jugement était la rémission partielle ou complète du diabète, cette dernière étant définie comme un retour à une glycémie à jeun < 1,26 g/l et une HbA1c < 6,5 % en l'absence de traitement.

Le groupe 1 : L'intervention dans le groupe « intensif » comprenait une succession rapprochée de sessions d'éducation thérapeutique (ETP) en groupe et en individuel portant sur l'activité physique et la diététique avec un objectif de réduction calorique drastique notamment sur les apports en lipides totaux et saturés.

Le groupe 2 : Le groupe standard avait une prise en charge « classique » avec des consultations et des sessions d'ETP beaucoup plus espacées au cours de l'année.

Résultat :

Après une période de 4 ans, la perte de poids dans le groupe 1 était plus importante que celle du groupe 2.

L'obtention d'une rémission (partielle ou totale) du diabète type 2 à 4 ans était de 7,3 %, versus 2 %, dans ces mêmes groupes. Enfin, le taux de rémission dans le groupe 1 était d'autant plus élevé que la perte de poids était importante, que le niveau d'activité physique était élevé, que le diabète type 2 était de diagnostic récent, que le taux d'HbA1c était moyennement élevé à l'inclusion et que les sujets n'étaient pas traités par insuline (123).

9. Quel est le mécanisme par lequel les régimes à faible index glycémique peuvent guérir le diabète ?

9.1. Par diminution de l'HbA1c et diminution du bilan lipidique :

De nombreux travaux publiés ont porté sur l'intérêt de l'utilisation des aliments à faible IG chez des sujets DT2 et DT1.

Récemment, Brand-Miller *et al.* (124, 125) ont réuni 14 études dans une méta-analyse ne retenant que celles menées selon une méthodologie irréprochable (soit, sur des critères d'inclusion stricts, 203 patients ayant un DT1 et 153 ayant un DT2).

En moyenne, l'abaissement du taux d'HbA1c retenu est de 0,43 % (faible IG vs IG élevé) en plus de l'effet obtenu par les autres mesures thérapeutiques utilisées.

De plus, certains autres bénéfices métaboliques ont été rapportés dans d'autres études : baisse des triglycérides circulants, des acides gras libres, du LDL-cholestérol (LDL-C), du cholestérol total, amélioration de la capacité fibrinolytique (PAI-1 - *Plasminogen Activator Inhibitor 1* - le principal inhibiteur de la synthèse de l'activateur du plasminogène). Ces résultats seraient plus marqués chez les patients dyslipidémiques.

Le tout plaide pour l'usage du concept d'IG comme une des composantes de la stratégie générale de prise en charge des diabétiques, en particulier pour contrôler les glycémies postprandiales. Cette position a été défendue et soutenue par de nombreux travaux de l'équipe de Gerard Slama (126). Toutefois, dans un travail publié en 2007 par cette même équipe, France Bellisle *et al.* concluent que chez l'obèse non diabétique, le choix de l'IG des aliments ne joue aucun

rôle sur l'amaigrissement (127). Chez les DT2, Monnier *et al*, ont bien mis en évidence que la valeur glycémique la plus élevée est enregistrée en fin de matinée, pour des raisons multiples parmi lesquelles on peut suspecter les apports riches en glucides à IG élevé ayant un fort impact sur les perturbations glycémiques à ce moment de la journée (128). On peut donc suggérer que c'est sur le petit déjeuner que devraient tout particulièrement porter nos conseils d'utilisation de ce concept d'IG des aliments.

9.2. Par réduction du poids:

Les régimes à faible IG peuvent agir sur le poids par des mécanismes intervenant soit à court terme (par exemple, d'un repas à l'autre) soit à long terme (c'est-à-dire une adaptation sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois).

Le mécanisme le plus souvent attribué aux aliments de faible IG est d'augmenter la satiété et de réduire la prise alimentaire à court terme. Ludwig a récemment cité 16 études mettant en évidence que les aliments de faible IG réduisent l'appétit (129).

Parfois, la réduction des pics de glucose et d'insuline est considérée comme importante, parfois c'est l'absence d'hypoglycémie relative, parfois encore, il s'agit d'une absorption prolongée. La chronologie des effets sur la satiété (précoces, tardifs, continus) ne se superpose pas systématiquement à celle des effets du glucose/ et de l'insuline. De plus, la relation entre les réponses glycémiques et insulinémiques et la satiété est différente pour divers types d'aliments (130), ce qui suggère fortement que d'autres facteurs que la glycémie et l'insulinémie post prandiales déterminent de façon plus marquée les réponses de satiété à court terme. Les facteurs régulant la prise alimentaire sont très complexes et comprennent de nombreuses hormones sécrétées par l'intestin (par

exemple, GLP-1, PYY, CCK), le pancréas (par exemple, l'insuline) et le tissu adipeux (par exemple, la leptine). Le débat pour savoir si l'hyperinsulinémie est la cause (131) ou la conséquence de l'obésité (132) existe depuis longtemps et n'est pas encore clos. L'une de nos récentes études comporte une preuve attestant que **l'hyperinsulinémie en limitant une prise de poids supplémentaire est une adaptation physiologique à l'obésité**. Ce travail suggère que les sujets hyperinsulinémiques ont une prise alimentaire inférieure en réponse à une précharge de glucose par rapport à des sujets avec une insulinémie basse (133). De plus, les adultes hyperinsulinémiques, résistants à l'insuline, prennent moins de poids que les adultes sensibles à l'insuline (134).

Des aliments de faible IG peuvent potentiellement intervenir à long terme sur la régulation du poids par d'autres mécanismes, soit en augmentant la fermentation colique, soit en réduisant l'efficacité de l'absorption des calories (135) soit par un effet potentiel de la fermentation colique sur les hormones qui régulent le bilan énergétique (136).

9.3. Par préservation de l'insulinosécrétion et diminution de l'insulinorésistance :

Wolever T *et al.* ont randomisé 162 patients diabétiques de type 2 traités par régime seul en un groupe avec glucides d'index glycémique élevé (n = 52), un groupe glucides avec faible index glycémique (n = 56) et un groupe appauvri en glucides et enrichi en lipides monoinsaturés (n = 54).

Les patients ont été suivis pendant 1 an et des hyperglycémies provoquées par voie orale (75 g de glucose) ont été réalisées à T0 puis à 3, 6 et 12 mois. Les résultats montrent que seul le régime comportant des glucides avec index

glycémique faible permet de **préserver la sécrétion d'insuline**, alors même que le poids était similaire dans les trois groupes au début et à la fin de l'étude.

Un suivi de 14 ans d'une cohorte de plus de 75 000 sujets de races différentes, a montré que la survenue d'un DT2, après ajustement pour l'IMC, la prise alimentaire énergétique totale et l'activité physique, était positivement corrélée à la consommation de viande rouge et de charcuteries dans les deux sexes. Une méta-analyse récente de trois cohortes initiées entre 1976 et 1989, et suivies pendant 4 ans, a montré un risque relatif plus important de DT2 lorsque la consommation dépassait 100 g de viande rouge et 50 g de charcuterie par jour (141).

Des consommations élevées de légumes, céréales complètes, légumineuses et noix, ont été associées à **un moindre risque d'insulinorésistance et de DT2** (138,140), et à une amélioration du contrôle glycémique chez les sujets diabétiques ou non diabétiques.

Une étude prospective, chez des femmes chinoises, a montré que le risque de survenue d'un DT2 était diminué, respectivement de 38 % et 47 %, chez celles qui consommaient de fortes doses de légumineuse et de soja comparées à de faibles consommations, après ajustement pour l'IMC. Les légumineuses ont un faible index glycémique et sont riches en fibres solubles qui améliorent le contrôle glycémique (139).

Un régime végétalien riche en fibres et pauvre en graisses améliore de façon importante le contrôle glycémique chez les personnes ayant un DT2 et 43% des patients diabétiques de type 2 réduisent leur prise de médicaments dès 5 mois de suivi.

IV. L'activité physique :

1. Pourquoi l'activité physique?

L'activité physique peut aider les personnes diabétiques à atteindre divers objectifs, comme améliorer leur santé cardiorespiratoire, augmenter leur endurance physique, mieux maîtriser leur glycémie, réduire leur insulino-résistance, améliorer leur profil lipidique, abaisser leur tension artérielle et maintenir une perte de poids (142, 143).

Bienfaits de l'exercice aérobique

Un exercice aérobique est toute activité physique, comme la marche, la bicyclette ou le jogging, faisant appel à des mouvements rythmiques et ininterrompus sollicitant les mêmes groupes musculaires importants pendant au moins 10 minutes à la fois.

L'activité physique et l'entraînement cardiorespiratoire modérés ou intenses sont associés à d'importantes réductions de la morbidité et de la mortalité, tant chez les hommes que chez les femmes, tant en présence de diabète de type 1 que de diabète de type 2.

Dans le cadre de vastes études de cohortes menées auprès de personnes atteintes de diabète de type 2, l'activité physique régulière (144, 145) ou l'entraînement cardiorespiratoire modéré ou intense (146) ont été associés à des baisses de 39 % à 70 % de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale sur 15 à 20 ans de suivi.

Au cours d'une étude de cohortes menée auprès de personnes atteintes de diabète de type 1, la mortalité à sept ans a été 50 % plus basse chez les sujets dont la dépense hebdomadaire était supérieure à 2 000 kcal (ce qui équivaut à au moins 7 heures de marche rapide par semaine) que chez ceux dont la dépense hebdomadaire était de moins de 1 000 kcal (147). Les autres bienfaits de l'exercice aérobique comprennent une meilleure santé cardiorespiratoire chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et de diabète de type 2 (148) et un retard dans l'apparition de la neuropathie (149). Contrairement aux études sur le diabète de type 2, la plupart des études cliniques évaluant les programmes d'activité physique chez les personnes atteintes de diabète de type 1 n'ont pas démontré que l'exercice avait des effets bénéfiques sur la maîtrise de la glycémie (150).

Bienfaits de l'exercice contre résistance :

L'exercice contre résistance est tout exercice physique bref et répétitif effectué à l'aide de poids, d'appareils à contrepoids, de bandes élastiques ou du corps lui-même (flexion-extension des bras, par exemple) pour augmenter la force musculaire ou l'endurance.

Une revue systématique d'études avec répartition aléatoire a montré que l'entraînement à l'aide d'exercices contre résistance améliore la maîtrise de la glycémie (qui se manifeste par une réduction de l'HbA1c), réduit l'insulinorésistance et augmente la force musculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2 (151). De plus, l'exercice contre résistance augmente la masse musculaire maigre (152) et la densité minérale osseuse (153, 154), ce qui améliore les capacités fonctionnelles et prévient la sarcopénie et l'ostéoporose.

Dans ces études, les conclusions entourant l'exercice contre résistance s'appliquaient à l'utilisation de poids ou d'appareils à contrepoids; elles ne peuvent être généralisées aux autres types d'exercice contre résistance utilisant des bandes élastiques ou le poids du corps lui-même.

À ce jour, il n'a pas encore été démontré que les autres types d'exercices soient associés à des bienfaits aussi favorables ou importants que les exercices aérobiques ou les exercices contre résistance. Par exemple, nous n'avons pas trouvé d'étude démontrant les effets d'un simple programme d'exercices d'assouplissement sur le contrôle métabolique, le risque de blessures ou tout autre problème associé au diabète.

Remarque :

Pendant et après tous les exercices, sauf les plus intenses, la glycémie a tendance à baisser, car l'utilisation du glucose et la sensibilité à l'insuline augmentent (155). Cependant, pendant et surtout après un exercice de courte durée mais très intense (athlétisme de compétition, hockey, basket-ball et exercices contre résistance intenses), la glycémie augmente souvent parce que l'organisme produit davantage de glucose qu'il n'en utilise (156). Ces effets opposés de l'exercice sur la glycémie peuvent rendre difficile la gestion du diabète, surtout chez les personnes atteintes de diabète de type 1, mais les stratégies suivantes peuvent y remédier.

2. Prescription d'exercices :

Les exercices aérobiques et les exercices contre résistance 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. Chez celles qui ressentent de la douleur à la marche (en raison de l'arthrose, par exemple), faire de la bicyclette en position semicouchée peut être une solution de rechange. Pour la plupart des personnes d'âge moyen, marcher sur un terrain plat, à un rythme modéré, ou faire de la bicyclette en position semicouchée sont des exemples d'exercices aérobiques modérés, tandis que la marche rapide en pente ou le jogging sont des exercices aérobiques vigoureux.

Faire des exercices contre résistance deux ou trois fois par semaine peut procurer des bienfaits qui s'ajoutent à ceux des exercices aérobiques (augmentation de la force et de la vigueur, réduction de l'adiposité corporelle et accélération du métabolisme au repos) (157, 151, 158).

Au cours des études où les exercices contre résistance ont eu le plus d'effet sur les taux d'HbA1c, les sujets ont graduellement mis en œuvre un programme comportant trois séries d'exercices contre résistance (d'environ 8 répétitions chacune) d'intensité modérée à élevée (soit le poids maximum pouvant être soulevé correctement 8 fois), trois fois par semaine (159, 160) ou plus (161, 162). Cependant, des réductions significatives de l'HbA1c et de l'adiposité ont été obtenues avec deux séances par semaine d'exercices contre résistance combinées à des exercices aérobiques réguliers (163, 164). Les effets des

exercices contre résistance et des exercices aérobiques sur la maîtrise glycémique sont additifs (165).

Les personnes qui souhaitent faire des exercices contre résistance doivent recevoir des directives au départ et faire l'objet d'une surveillance périodique par un spécialiste qualifié afin d'en tirer le maximum de bienfaits et de minimiser les risques de blessures. Une méta-analyse a révélé que dans les études évaluant les exercices contre résistance effectués avec peu de supervision, les effets bénéfiques sur la maîtrise de la glycémie, l'insulinorésistance et la composition corporelle étaient moindres que ceux obtenus dans les études où les exercices étaient étroitement supervisés (151). On doit aussi conseiller aux personnes diabétiques de réduire le temps qu'elles consacrent aux activités sédentaires.

3. Activité physique chez les enfants atteints de diabète de type 2 :

La physiopathologie du diabète de type 2 chez les enfants est similaire à celle des adultes; par conséquent, il est logique de s'attendre à obtenir chez ces enfants les mêmes bienfaits associés à l'activité physique. Une récente revue systématique a montré qu'aucune étude de qualité n'avait évalué directement les effets de l'activité physique chez les jeunes atteints de diabète de type 2 (166).

En l'absence de données probantes dans cette population, on peut raisonnablement recommander chez les enfants atteints de diabète de type 2 le même degré d'activité physique que chez les enfants en général, soit 60 minutes par jour d'activité modérée à intense en limitant les activités sédentaires à 2 heures par jour ou moins.

4. Activité physique et diabète de type 1 :

L'activité physique entraîne une plus grande sensibilité à l'insuline pendant l'exercice et même de nombreuses heures après, chez les personnes atteintes de diabète ou non.

Dans le cas du diabète de type 1, il y a peu ou pas de sécrétion endogène d'insuline et aucune régulation physiologique des taux d'insuline. Par conséquent, si l'insuline exogène ou l'ingestion de glucides ne sont pas ajustées, une hypoglycémie survient fréquemment. La crainte de l'hypoglycémie dissuade souvent les personnes atteintes de diabète de type 1 de faire de l'exercice (167). Les conseils qu'on leur donne à cet égard devraient comprendre des stratégies pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Des études de petite envergure se sont intéressées à plusieurs types de stratégies visant à prévenir l'hypoglycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 1. Ces stratégies étaient fondées sur l'augmentation de la consommation de glucides en vue de l'exercice (168), la réduction des doses de bolus d'insuline préprandiaux (169) ou la modification des doses d'insuline basale chez les utilisateurs d'une pompe à insuline (170). Ces stratégies peuvent être employées seules ou en association (171, 172). Une autre stratégie pour éviter l'hypoglycémie consiste à faire de très courts sprints (10 secondes) à intervalles et à intensité maximale au début (173) ou à la fin (174) d'une séance d'exercices d'intensité modérée, ou de temps à autre pendant la séance (175).

L'atténuation de l'hypoglycémie est due à une utilisation temporairement réduite du glucose (176). Une autre stratégie consiste à faire des exercices contre résistance immédiatement avant les exercices aérobiques (177). Une personne

atteinte de diabète de type 1 qui fait de l'exercice tard dans la journée risque davantage de présenter une hypoglycémie nocturne (168). Pour réduire ce risque, elle peut réduire la dose d'insuline à action intermédiaire ou prolongée au coucher ou réduire la perfusion d'insuline basale au cours de la nuit d'environ 20 % à partir du coucher et jusqu'à 3 heures du matin, si elle utilise une pompe à insuline.

Une hyperglycémie peut survenir après une séance d'exercices très intenses. Elle peut être corrigée en administrant un petit bolus d'un analogue de l'insuline à courte durée d'action ou en augmentant temporairement la perfusion d'insuline basale si on utilise une pompe à insuline (178).



Conclusion

Dans l'objectif de réduire la glycémie et de l'équilibrer, il est important d'encourager une hygiène de vie saine, ceci dépend de la capacité du patient à gérer quotidiennement sa maladie.

L'amélioration de la prise en charge du patient diabétique, sur le long terme, passe par la collaboration des différents acteurs qui sont les médecins traitants, les infirmiers, les nutritionnistes, mais également les acteurs associatifs et sociaux.

La mise en place d'une éducation nutritionnelle doit être organisée en fonction des attentes et des objectifs du patient, de façon à le rendre acteur dans la gestion de sa maladie, le renouvellement de cette éducation est absolument indispensable car les informations transmises mettent un certain temps à être assimilées par le diabétique.

Les différentes études ont montré que l'intervention nutritionnelle joue un rôle fondamental dans la rémission (totale ou partielle) du diabète type 2.

L'essentiel des recommandations diététiques concernant les diabétiques type 1, comme les diabétiques 2, repose sur des «fondamentaux» rappelés dans des différentes études.

Les aspects qualitatifs, portant sur l'IG des aliments et leur contenu en fibres, offrent un complément thérapeutique significatif, permettant d'améliorer les glycémies postprandiales, en particulier chez les diabétiques type 2, d'améliorer le taux d'HbA1c, les lipides circulants, et à un moindre degré, de favoriser la satiété.

Dans le diabète type 1, elles sont un complément utile pour la mise en place de l'insulinothérapie fonctionnelle.

A fin de guérir son diabète type 2, le malade doit être conscient et patient, comme l'auteur russe Ludmilla Oulitskaïa dit : « *Chacun est le fruit d'une éducation mais le plus grand éducateur, c'est la personne elle-même* ».



Résumé

RESUME

Titre: Traitement naturel du diabète : Intervention nutritionnelle dans la guérison du diabète

Auteur: Ibtissam FERASSI

Mots clés: Diabète - diététique - HbA1c - index glycémique

Selon les statistiques de l’OMS, le diabète est un problème grave de santé publique. Sachant qu’il est dû à un désordre métabolique à étiologies multiples : auto-immunes pour les diabétiques de type1 et fonctionnelles pour les diabétiques type2 ; sa prise en charge nécessite une éducation qui se base sur la modification des habitudes alimentaires et de modes de vie des diabétiques.

Actuellement, la pharmacothérapie seule joue un rôle incontournable dans la régulation de la glycémie malgré ces effets indésirables diverses.

L’objectif principal de ce sujet est de présenter le rôle fondamentale de la diététique dans la prise en charge du diabète, aussi de montrer la relation complémentaire entre le trinôme thérapie nutritionnelle, pharmacothérapie, activité physique et son rôle majeur dans la guérison du diabète.

De cet effet, des différentes études ont montré que la diététique permet, d’une part, de diminuer les posologies des antidiabétiques au fur et à mesure que le diabétique avance dans son traitement ou même éviter leur prise, et de minimiser les complications du diabète ou aussi éviter leur survenue. D’autre part, elles ont montré que la diététique aboutit progressivement à la rémission (totale ou partielle) du diabète de type 2.

ABSTRAT

Title: natural treatment of diabetes: nutritional intervention in curing diabetes

Autor: Ibtissam FERASSI

Key words: Diabetes - diet - HbA1c - glycemic index

According to the statistical of WHO, the diabetes is a serious public problem of health. Knowing that it's due to metabolic disorder with multiple etiologies : autoimmune for type 1 diabetes and fonctional for type 2 diabetes ; its management need an education which is based on changing eating habits and lifestyle of diabetics.

Currently, the pharmacotherapy alone plays a key role in the regulation of blood sugar dispute its adverse effects.

The main objective of this subject is to present the fondamentale role of dietetic in diabetes care, also to show the complementary relationship between the triad : nutritional therapy, pharmacotherapy, physical activity and its major role in curing diabetes.

To this effect, a various studies have shown that the diet allows, on the one hand, to resuce the dosages of antidiabetics gradually as the advance in diabetes treatment or even avoid taking and minimize the complications of diabetes or prevent their accurence. On the other hand, they showed that the diet gradually leads to remission (total or partial) of type 2 diabetes.

ملخص

العنوان: العلاج الطبيعي لمرض السكري: التدخل الغذائي في علاج مرض السكري

من طرف: فراسي إيتسام

الكلمات الأساسية: داء السكري-الحمية- خضاب الدم السكري-مؤشر نسبة السكر في الدم.

وفقا لإحصائيات منظمة الصحة العالمية، مرض السكري هو مشكلة خطيرة على الصحة العامة، علما أن ذلك يرجع إلى اضطرابات في عملية هدم وبناء (الايض) الكربوهيدرات لأسباب متعددة : خلل في الجهاز المناعي للسكري من النوع الاول وأسباب وظيفية للسكري من النوع الثاني، علاج مرض السكري يتطلب نظام خاص يقوم على تغيير العادات الغذائية وأنماط الحياة لدى مرضى السكري. حاليا، العلاج بالأدوية وحده يلعب دورا رئيسيا في تنظيم نسبة السكر في الدم على الرغم من آثاره الجانبية المختلفة.

الهدف الرئيسي من هذا الموضوع هو عرض الدور الأساسي للنظام الغذائي في علاج مرض السكري. أيضا لإظهار العلاقة التكاملية بين الثلاثي:العلاج الغذائي ، العلاج بالأدوية، النشاط البدني ، ودوره الكبير في علاج مرض السكري.

لهذا الغرض، أظهرت دراسات مختلفة أن النظام الغذائي يسمح، من جهة، بالحدّ من جرعات مضادات السكري تدريجيا مع التقدم في العلاج وحتى منع أخذها وأيضا التقليل من مضاعفات مرض السكري وكذلك منعها. ومن جهة أخرى، لقد أظهرت الدراسات أن النظام الغذائي يؤدي تدريجيا إلى القضاء (كليا أو جزئيا) من مرض السكري النوع الثاني.



Références

Introduction :

- [1] Marc P. Le diabète. Le Clavier Bleu. 2006. 127 : 9-11
- [2] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : A consensus Algorithm for the initiation and Adjustment of therapy : a consensus statement from the american diabetes association and the european association for the study of diabetes car 2006 ; 29 : 1963-72.
- [3] AFSSAPS-HAS. Type 2 diabetes. French recommendations for good practice. Diabetes Metab 2006 ; 32 : 643-8.
- [4] Kiehlm TG, Anderson JW, Ward K. Beneficial effects of a high carbohydrate, high fiber diet on hyperglycemic diabetic men. Am J Clin Nutr 1976 ; 29 : 895-9.
- [5] Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr 1981; 34 : 362-6.
- [6] Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. N Engl J Med 1986 ; 314 : 745-8.
- [7] Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. For the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial [DIRECT] Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean or low-fat diet. N Engl J Med 2008 ; 359 : 229-41.

- [8] Towstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:791-6.
- [9] Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1088-96.
- [10] The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977–86.
- [11] UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes [UKPDS 33] . *Lancet* 1998 ; 352 : 837–53.
- [12] Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. The UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes [UKPDS 35] : prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405–12.

- [13] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy : a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1963–72.
- [14] Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes : indications and modalities. *Diabetes Metab* 2006 ; 32 : 7–13.
- [15] Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997 ; 5 : 294–315.
- [16] Wolever TM, Mehling C, Chiasson JL, et al. Low glycaemic index diet and disposition index in type 2 diabetes [the Canadian trial of Carbohydrates in Diabetes] : a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008;51:1607-15.

La première Partie :

- [1] Gwenaëlle S. Étude des marqueurs prédictifs de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2. Doctorat en médecine diplôme d'état. Université Paris V. 2011. 70
- [2] Mustapha T. Miloud H. Jean-louis D. and al. Le premier quotidien économique du Maroc. <http://www.leconomiste.com>
- [3] Ministère chargé de santé. Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr>
- [4] Raphaël P. Le Diabète n'est pas une fatalité. Editions Lanores. François-xavier S éditeur. Paris 2014. 208p
- [5] Organisation mondiale de la santé. <http://www.who.int>
- [6] Canadien Diabete Association : <https://www.diabetes.ca>
- [8] Marc P. Le diabète. Le cavalier Bleu. 2006. 127p
- [9] Diabète Québec des rayons d'espoir. <http://www.diabete.qc.ca>
- [10] Eric M. La Diététique du diabète. Alpen Editions s.a.m. 7 mars 2005. 95 p
- [11] Martin B. Diabétologie clinique. De Boeck Supérieur. 12 avril 2006 - 180 pages
- [12] Institut national de la santé et de la recherche médicale. www.inserm.fr. 14/12/2015.
- [13] Louis M. Allieu-Amara S. Aubry-Quénet I. and al. Diabétologie. Elsevier Masson. 2010. 407p : 193-299.

La deuxième partie :

- [1] Eric M. La Diététique du diabète. Alpen Editions s.a.m. 7 mars 2005.
95 p
- [2] David B. Doctissimo santé. <http://www.doctissimo.fr/>
- [3] Melander A. Oral anti-diabetic drugs : an overview. Diabetic Medicine
1996 ; 13 :143-147
- [4] Ilarde A, Tuck M. Treatment of non insulin-dependent diabetes
mellitus and its complications A state of the art review. Drugs and Aging
1994 ; 4 : 470-491
- [5] Najib K. Le Guide pratique des Médicaments au Maroc GMM.
Horizons Internationales. Première édition. 1996. 1621p.
- [6] La direction scientifique. Le dictionnaire VIDAL. 83eme édition.
France 2007. 2556p ?
- [7] Dunn C, Peters D. Metformin. AGENCE FRANCAISE DE
SÉCURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ 107. A review
of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-
dependent diabetes mellitus. Drugs 1995 ; 49 : 721-749
- [8] Cuzi K, DeFronzo RA. Metformin : a review of its metabolic effects.
Diabetes Rev 1998 ; 6 : 89-131.

- [9] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm of the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes care* 2009 ; 32 : 193-203

- [10] AFSSAPS-HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type2 [actualisation] . Recommandations de bonne pratique. *Diabetes Metab* 2007 ; 33 [cahier2] : 1S1-1S105.

- [11] International Diabetes Federation. Global guidelines for type2 diabetes. International diabetes Federation [IDF] , Brussels 2005, www.idf.org.communications@idf.org.

- [12] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes-2009. *Diabetes care* 2009 ; 32 [suppl 1] : S13-S61.

- [13] Lebovitz HE. Alphaglucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998 ; 6 : 132-45

- [14] Yki- Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1106-18

- [15] International Diabetes Federation. Guideline for management of postmeal glucose. Brussels : IDF ; 2007. P : 1-27

- [16] DeFronzo RA. Pathogenesis of type2 diabetes : metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997. 5 : 177-269.

- [17] Le Roith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance : muscle, liver and adipose tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999 ; 107 : 97-106.
- [18] Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. *Diabetes* ; 45 : 1044-50.
- [19] Bolli GB, Gerich JE. The « dawn phenomenon » - a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984 ; 746-50.
- [20] Monnier L, Colette C, Owens DR. Type2 diabetes : a well characterized but suboptimally controlled disease. Can we bridge the divide ? *Diabetes Metab* 2008, 34 : 207-16.
- [21] Natali A, Ferrannini E, Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 434-41.
- [22] Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic beta-cell KATP Channel activity and membrane-binding studies with nateglinide : a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2000 ; 293 : 444-52.

- [23] Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T, Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 518-23
- [24] Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; 63 : 492-8.
- [25] Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein Kinase cascade via an adenine nucleotide independent mechanism. *Diabetes* 2002 ; 51 : 2420-5.
- [26] Assan R, Heuclin C, Ganeval D, et al. Metformin induced acidosis in the presence of acute renal failure. *Diabetologia* 1977 ; 13 : 211-7.
- [27] Berger J, Moller DE. The mechanisms of actions of PPAR γ . *Annu Rev* 2003 ; 53 : 409-35.
- [28] Kahn SE, Haffner SM, Hesse MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2427-43.
- [29] Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2522-4.

- [30] Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity-weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 64-6.
- [31] Nissen SE, Wolski K. Effects of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2457-71
- [32] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes [RECORD] : a multicentre randomised open-label trial study. *Lancet* 2009 ; 373 [9681] : 2125-35.
- [33] Dinneen S, Gerich J, Rizza R, Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 707- 13.
- [34] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of type 2 diabetes. *Canadian J Diab* 2008 ; 32 [Suppl1] : S53-S62.
- [35] UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group, Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes [UKPDS 33] . *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
- [36] UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes [UKPDS 34] . *Lancet* 1998 ; 352 : 854-65.

- [37] Monnier L, Collette C, Owens DR, Treatment of type 2 diabetes : Adjustements to changes in insulin resistance and secretion and to variations in basal and prandial glucose along the diabetes continuum. In : Tao EB, editor. Insulin Resistance : New Research. New York : Nova Science Publishers ; 2009.
- [38] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma increments to overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients : variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003 ; 26:-881-5
- [39] Zinman B, the physiologic replacement of insulin. N Engl J Med 1989 ; 321 : 363-70.
- [40] Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. A chronic auto-immune disease. N Engl J Med 1986 ; 314 : 1360-8
- [41] Monnier L, Benchou M, Charra-Ebrard S, et al. An overview of the rationale for the pharmacological strategies in type 2 diabetes : from the evidence to new perspectives. Diabetes Metab 2005 ; 31 : 101-9.
- [42] Monnier L, Benchou M, Owens DR. Type 2 diabetes : a well characterized but suboptimally controlled disease. Can we bridge the divide ? Diabetes Metab 2008, 34 : 207-216.
- [43] Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramings S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. Diabetologia 1999 ; 42 : 1151-67.

- [44] Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 174-83.
- [45] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-action human insulin analog glargine, NPH insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000 ; 49 : 2142-8.
- [46] The Diabetes Control, and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-86.
- [47] De Witt DE, Dugdale DC. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes. Clinical applications. *JAMA* 2003 ; 289 : 2265-9.
- [48] De Witt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2003 ; 289 : 2254-64.
- [49] Casteels K, Mathieu C. Diabetic Ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003 ; 4 : 159-66.
- [50] White NH. Management of diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003 ; 4 : 343-53 ;
- [51] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes care* 2001 ; 24 : 131- 53.

- [52] Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1997, 350, 1505-1510.
- [53] Ziegler O. Prescrire une modification du comportement alimentaire. *Rev Praticien*, 2009, 59, 48-53.
- [54] Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes. A systematic review of literature. *Diabetes Educ*, 2007, 33, 1014-1029.
- [55] Mosnier-Pudar H. Education thérapeutique du patient et diabète de type 2 : que nous apprend la littérature ? *Médecine des maladies Métaboliques*, 2007, 1, 80-87.
- [56] Farmer A, Kinmonth AL, Sutton S. Measuring beliefs about taking hypoglycemic medication among people with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2006, 23, 265-270.
- [57] Grant RW, Devita ND, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26, 1408-1412.
- [58] Walker EA, Moltich M, Kramer MK, et al. for the Diabetes Prevention Program Research Group. Adherence to preventive medications : predictors and outcomes in the prevention program. *Diabetes Care*, 2006, 29, 1997-2002.

La troisième partie :

- [1] Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608e13.
- [2] Pi-Sunyer FX, Maggio CA, McCarron DA, et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:191e7.
- [3] Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95: 1009e17.
- [4] Kulkarni K, Castle G, Gregory R, et al. Nutrition practice guidelines for type 1 diabetes mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc* 1998;98:62e70.
- [5] Gaetke L, Stuart M, Truszczynska H. A single nutrition counseling session with a registered dietitian improves short-term clinical outcomes for rural kentucky patients with chronic diseases. *J Am Diet Assoc* 2006;106:109e12.
- [6] Imai S, Kozai H, Matsuda M, et al. Intervention with delivery of diabetic meals improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* 2008;42:59e63.

- [7] Huang M-C, Hsu C-C, Wang H-S, et al. Prospective randomized controlled trial to evaluate effectiveness of registered dietitian-led diabetes management on glycemic and diet control in a primary care setting in Taiwan. *Diabetes Care* 2010;33:233e9.

- [8] Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, et al. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. *Diabetes Care* 2008;31:655e60.

- [9] Willaing I, Ladelund S, Jørgensen T, et al. Nutritional counselling in primary health care: a randomized comparison of an intervention by general practitioner or dietician. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:513e20.

- [10] Wilson C, Brown T, Acton K, et al. Effects of clinical nutrition education and educator discipline on glycemic control outcomes in the Indian health service. *Diabetes Care* 2003;26:2500e4.

- [11] Brekke HK, Jansson PA, Lenner RA. Long-term [1- and 2-year] effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70:225e34

- [12] Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, et al. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care* 2002;25: 269e74.

- [13] Trento M, Basile M, Borgo E, et al. A randomised controlled clinical trial of nurse dietitian- and pedagogist-led Group Care for the management of type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2008;31:1038e42.
- [14] Pérez-Escamilla R, Hromi-Fiedler A, Vega-López S, et al. Impact of peer nutrition education on dietary behaviors and health outcomes among Latinos: a systematic literature review. *J Nutr Educ Behav* 2008;40:208e25.
- [15] Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, et al. Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Care* 2009;32:234e9.
- [16] 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;1:9e19.
- [17] Santé Canada. Bien manger avec le Guide alimentaire canadien. Publication H39e166/1990E. Ottawa, ON : Direction générale des produits de santé et des aliments, Bureau de la politique et de la promotion de la nutrition; 2007.
- [18] 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;24:561e87.
- [19] Clement S. Diabetes self-management education. *Diabetes Care* 1995;18: 1204e14.

- [20] Vallis TM, Higgins-Bowser I, Edwards L, et al. The role of diabetes education in maintaining lifestyle changes. *Can J Diabetes* 2005;29:193e202.
- [21] Christensen NK, Terry RD, Wyatt S, et al. Quantitative assessment of dietary adherence in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983;6:245e50.
- [22] Toeller M, Klischan A, Heitkamp G, et al. Nutritional intake of 2868 IDDM patients from 33 centres in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia* 1996;39:929e39.
- [23] Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, et al. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care* 2006;29:1675e88.
- [24] Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, et al. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23:5e17.
- [25] Jacobs Jr DR, Meyer KA, Kushi LH, et al. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in post-menopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998;68:248e57.

- [26] Acceptable macronutrient distribution ranges. In: Otten J, Hellwig J, Meyer L, editors. Dietary Reference Intakes. Washington, DC: National Academies Press; 2006. p. 70.
- [27] Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, et al. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342: 1392e8.
- [28] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III] . *JAMA* 2001;285:2486e97.
- [29] McEwan B, Morel-Kopp M-C, Tofler G, Ward C. Effect of omega-3 fish oil on cardiovascular risk in diabetes. *Diabetes Educ* 2010;36:565e84.
- [30] Hu FB, Cho E, Rexrode KM, et al. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003;107:1852e7.
- [31] Lee CC, Sharp S, Wexler D, Adler A. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid and diabetic nephropathy: cohort analysis of the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2010;33: 1454e6.

- [32] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients [JELIS] : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369: 1090e8.
- [33] GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure [the GISSI-HF trial] : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223e30.
- [34] Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447e55.
- [35] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363: 2015e26.
- [36] ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309e18.
- [37] Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024e33.

- [38] Hamdy O, Horton ES. Protein content in diabetes nutrition plan. *Curr Diab Rep* 2011;11:111e9.
- [39] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
- [40] Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220e8.
- [41] Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88:660e6.
- [42] Azadbakht L, Esmailzadeh A. Soy-protein consumption and kidney-related biomarkers among type 2 diabetics: a crossover, randomized clinical trial. *J Ren Nutr* 2009;19:479e86.
- [43] Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr* 2004;134: 1874e80.

- [44] de Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, et al. Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 1032e8.
- [45] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academies Press; 2002.
- [46] Kirk JK, Graves DR, Carven TE, et al. Restricted carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2008;108: 91e100.
- [47] Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type diabetes. *Diabetes Care* 2006;29: 1777e83.
- [48] Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362e6.
- [49] Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values. *Diabetes Care* 2008;31:2281e3.

- [50] Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al. Low glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26:2261e7.
- [51] Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr* 2010;104:797e802.
- [52] Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes [CCD] , a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87:114e25.
- [53] Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2742e53.
- [54] Wolever TM, Mehling C, Chiasson JL, et al. Low glycaemic index diet and disposition index in type 2 diabetes [the Canadian trial of carbohydrates in diabetes] : a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008;51:1607e15.
- [55] Amano Y, Sugiyama M, Lee JS, et al. Glycemic index-based nutritional education improves blood glucose control in Japanese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2007;30:1874e6.

- [56] Ma Y, Olendzki BC, Merriam PA, et al. A randomized clinical trial comparing low-glycemic index versus ADA dietary education among individuals with type 2 diabetes. *Nutrition* 2008;24:45e56.
- [57] Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med* 1988;5:676e80.
- [58] Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1989;50:474e8.
- [59] Coulston AM, Hollenbeck CB, Donner CC, et al. Metabolic effects of added dietary sucrose in individuals with noninsulin-dependent diabetes mellitus [NIDDM] . *Metabolism* 1985;34:962e6.
- [60] Jellish WS, Emanuele MA, Abaira C. Graded sucrose/carbohydrate diets in overtly hypertriglyceridemic diabetic patients. *Am J Med* 1984;77:1015e22.
- [61] Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:291e304.
- [62] Sievenpiper JL, Chiavaroli L, de Souza RJ, et al. “Catalytic” doses of fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *Br J Nutr* 2012; 108:418e23.

- [63] Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Hypertension* 2012;59:787e95.
- [64] Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on uric acid: a meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr* 2012;142:916e23.
- [65] Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care* 2012;35:1611e20.
- [66] Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasmid triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1419e37.
- [67] Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S, et al. Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care* 2009;32: 1930e7.
- [68] Madero M, Arriaga JC, Jalal D, et al. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: A randomized controlled trial. *Metabolism* 2011;60:1551e9.

- [69] Jenkins DJ, Srichaikul K, Kendall CW, et al. The relation of low glycaemic index fruit consumption to glycaemic control and risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:271e9.
- [70] Michel M. Méthode Montignac 2004-2015. <http://www.montignac.com>. 14/10/2015
- [71] Sachon C, Masseboeuf N, Grimaldi A. Alimentation et insulinothérapie fonctionnelle. *Médecine des maladies métaboliques* 2007 ; 1 : 26–32.
- [72] Tuomilehto J, Linstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1343–50.
- [73] Rodrigues-Villar C, Pérez-Heras A, Mercadé I, et al. Effects of olive oil on lipid profiles and blood glucose in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2004;21:142e9.
- [74] Haimoto H, Iwata M, Wakai K, et al. Long-term effects of a diet loosely restricting carbohydrates on HbA1c levels, BMI and tapering of sulfonylureas in type 2 diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79: 350e6.
- [75] Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, et al. Comparative study of the effects of a 1- year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32: 1147e52.

- [76] Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr* 1999;18:242e7.
- [77] Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 2004;104: 560e6.
- [78] Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, et al. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:9e15.
- [79] Arnold L, Mann JJ, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1651e4.
- [80] Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:518e24.
- [81] Tunbridge FK, Home PD, Murphy M, et al. Does flexibility at mealtimes disturb blood glucose control on a multiple insulin injection regimen? *Diabet Med* 1991;8:833e8.

- [82] DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating [DAFNE] randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325: 746.
- [83] Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med* 2010;27:477e9.
- [84] Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305e10.
- [85] Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998;98:897e905.
- [86] Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003;78:S858e64.
- [87] Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care* 2010;33:109e15.

- [88] Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:S1588e96.
- [89] Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:549e59.
- [90] Neal Barnard, Impact du régime végétalien sur les personnes atteintes de diabète de type 2, *Diabetes voice*, Juin 2007, Volume 52, Numéro 2
- [91] Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:S1402e6.
- [92] Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599e608.
- [93] Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, et al. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:97e102.
- [94] *Annals of Internal Medicine*, septembre 2009, <https://www.swissmilk.ch> 24/10/2015

- [95] Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229e41. Erratum publié dans: *N Engl J Med*. 2009;361:2681.
- [96] Elhayany A, Lustman A, Abel R, et al. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:204e9.
- [97] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*; 2013 [publication électronique avant impression].
- [98] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
- [99] Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:861e6.
- [100] Ekinçi EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:703e9.

- [101] Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117e24.
- [102] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH] diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3e10.
- [103] Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr* 2011;141:1083e8.
- [104] Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH] eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34:55e7.
- [105] Sievenpiper JL, Kendall CWC, Esfahani A, et al. Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled experimental trials in people with and without diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1479e95.

- [106] Jang Y, Lee JH, Kim OY, et al. Consumption of whole grain and legume powder reduces insulin demand, lipid peroxidation, and plasma homocysteine concentrations in patients with coronary artery disease: randomized controlled clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;12:2065e71.
- [107] Imai S, Matsuda M, Hasegawa G, et al. A simple meal plan of “eating vegetables before carbohydrate” was more effective for achieving glycemic control than an exchange-based meal plan in Japanese patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20:161e8.
- [108] Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS, et al. Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care* 2011;34:1706e11.
- [109] Cohen AE, Johnston CS. Almond ingestion at mealtime reduces postprandial glycemia and chronic ingestion reduces hemoglobin A1C in individuals with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011; 6:1312e7.
- [110] Li S-C, Liu Y-H, Liu J-F, et al. Almond consumption improved glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011; 60:474e9.
- [111] Stirban A, Negrean M, Götting C, et al. Dietary advanced glycation endproducts and oxidative stress: in vivo effects on endothelial function and adipokines. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:276e9.

- [112] Negrean M, Stirban A, Stratmann B, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1236e43.
- [113] Uribarri J, Cai W, Ramdas M, et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care* 2011;34:1610e6.
- [114] Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, et al. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:537e49.
- [115] Li Z, Hong K, Saltsman P, et al. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs an individualized diet plan in obese type II DM patients: relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:411e8.
- [116] Cheskin LJ, Mitchell AM, Jhaveri AD, et al. Efficacy of meal replacements versus a standard food-based diet for weight loss in type 2 diabetes: a controlled clinical trial. *Diabetes Educ* 2008;34:118e27.
- [117] Yip I, Go VL, DeShields S, et al. Liquid meal replacements and glycemic control in obese type 2 diabetes patients. *Obes Res* 2001;9:S341e74.

- [118] Wadden TA, West DS, Neiberg RH, et al. One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. *Obesity* 2009;17:713e22.
- [119] McCargar L, Innis S, Bowron E, et al. Effect of enteral nutritional products differing in carbohydrate and fat on indices of carbohydrate and lipid metabolism in patients with NIDDM. *Mol Cell Biochem* 1998;188: 81e9.
- [120] Lansink M, van Laere KM, Vendrig L, et al. Lower postprandial glucose responses at baseline and after 4 weeks use of a diabetes-specific formula in diabetes type 2 patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:421e9.
- [121] 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[6] :393-403.
- [122] Hopper I, Billah B, Skiba M, et al. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18[6] :813-23.
- [123] Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122[3] :248-56

- [124] Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of improving overall glycemic control in type-1 and type-2 diabetic patients and, more specifically, in correcting excessive postprandial hyperglycemia. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2006;11:73-9; discussion 79-81.
- [125] Brand-Miller JC, Petocz P, Colagiuri S. Metaanalysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes: response to Franz. *Diabetes Care* 2003;26:3363-4; author reply 3364-5.
- [126] Slama G, Elgrably F, Kabir M, Rizkalla S. Low glycemic index foods should play a role in diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26:2261-7.
- [127] Bellisle F, Dalix AM, De Assis MA, et al. Motivational effects of 12-week moderately restrictive diets with or without special attention to the Glycaemic Index of foods. *Br J Nutr* 2007;97:790-8.
- [128] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
- [129] Ludwig D.S. – Dietary glycemic index and obesity. *J. Nutr.*, 2000, 130, 280S-3S.

- [130] Holt S.A., Brand Miller J.C., Petocz P. Interrelationships among postprandial satiety, glucose and insulin responses and changes in subsequent food intake. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1996, 50, 788-97.
- [131] Sims E.A.H. – Insulin resistance is a result, not a cause of obesity: Socratic debate: the con side. In: *Progress in Obesity Research: 7*. Angel A., Anderson H., Bouchard C., Lau D. Lieter L., Mendelson R., Eds. London, John Libbey and Co. 7th International Congress on Obesity, 1996, pp. 587-92.
- [132] Ravussin E., Swinburn B.A. – Insulin resistance is a result, not a cause of obesity: Socratic debate: the pro side. In: *Progress in Obesity Research: 7*. Angel A., Anderson H., Bouchard C., Lau D., Lieter L., Mendelson R., Eds. London, John Libbey and Co. 7th International Congress on Obesity, 1996, pp. 173-8.
- [133] Abou-Samra R., Wolever T.M.S., Anderson GH. Enhanced food intake regulatory responses after a glucose drink in hyperinsulinemic men. *Int. J. Obesity.*, 2007, 31, 1222-31.
- [134] Swinburn B.A., Nyomba B.L., Saad M.F., Zurlo F., Raz I., Knowler W.C., Lillioja S., Bogardus C., Ravussin E. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 168-73.

- [135] Jenkins D.J.A., Cuff D., Wolever T.M.S., Knowland D., Thompson L., Cohen Z., Prokipchuk E. – Digestibility of carbohydrate foods in an ileostomate: relationship to dietary fiber, in vitro digestibility, and glycemic response. *Am. J. Gastroenterol.*, 1987, 82, 709-17.
- [136] Reimer R.A., McBurney M.I. – Dietary fiber modulates intestinal proglucagon messenger ribonucleic acid and postprandial secretion of glucagon-like peptide-1 and insulin in rats. *Endocrinology*, 1996, 137, 3948-56.
- [137] Wolever TM, Mehling C, Chiasson JL, et al. Low glycaemic index diet and disposition index in type 2 diabetes [the Canadian trial of Carbohydrates in Diabetes] : a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008;51:1607-15.]
- [138] Towstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:791-6.
- [139] Villegas R, Liu S, Gao YT, et al. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middleaged Chinese -owomen. *Arch Intern Med* 2007;167:2310-6.
- [140] Fugakawa NK, Anderson JW, Hageman G, et al. High-carbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. *Am J Clin Nutr* 1990;52:524-8.

- [141] Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1088-96.
- [142] Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:1228e37.
- [143] Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, et al. Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes Care* 2001;24:117e23.
- [144] Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003;163:1440e7.
- [145] Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:799e805.
- [146] Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med* 2005;165:2114e210.
- [147] Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993;137:74e81.

- [148] Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, et al. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74:211e20.
- [149] Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006;20: 216e23.
- [150] Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1541e8.
- [151] Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:157e75.
- [152] 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;49:247e53.
- [153] Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. *JAMA* 1994;272: 1909e14.
- [154] 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;17:133e42.

- [155] Riddell MC, Perkins BA. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Can J Diabetes* 2006;30:63e71.
- [156] Sigal RJ, Purdon C, Fisher SJ, et al. Hyperinsulinemia prevents prolonged hyperglycemia after intense exercise in insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1049e57.
- [157] Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518e27.
- [158] Eves ND, Plotnikoff RC. Resistance training and type 2 diabetes. Considerations for implementation at the population level. *Diabetes Care* 2006;29:1933e41.
- [159] Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335e541.
- [160] Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729e36.

- [161] Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care* 1990;13:1039e43.
- [162] Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1527e33.
- [163] 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;170:1794e803.
- [164] Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253e62.
- [165] Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357e69.

- [166] Johnson S, Newton A, Chopra M, et al. In search of quality evidence for lifestyle management and glycemic control in children and adolescents with type 2 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr* 2010;10:97.
- [167] Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31: 2108e9.
- [168] Dube MC, Weisnagel SJ, Prud'homme D, Lavoie C. Exercise and newer insulins: how much glucose supplement to avoid hypoglycemia? *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1276e82.
- [169] Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen [ultralente-lispro] . *Diabetes Care* 2001;24:625e30.
- [170] Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type I [insulin-dependent] diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion: prevention of exercise-induced hypoglycaemia. *Diabetologia* 1990;33: 696e703.
- [171] Chu L, Hamilton J, Riddell MC. Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes. *Phys Sportsmed* 2011;39:64e77.

- [172] Perkins BA, Riddell MC. Type 1 diabetes and exercise: using the insulin pump to maximum advantage. *Can J Diabetes* 2006;30:72e9.
- [173] Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1815e8.
- [174] Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:601e6.
- [175] Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, et al. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E865e70.
- [176] Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, et al. The effect of a short sprint on post-exercise whole body glucose production and utilisation rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4193e200.
- [177] Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:669e75.
- [178] Taplin CE, Cobry E, Messer L, et al. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010;157:784e8.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- 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.
- لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

العلاج الطبيعي لداء السكري: التدخل الغذائي في علاج داء السكري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: ابتسام فراسي

المزودة في: 28 يونيو 1990 بني وليشك (الناظور)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء السكري – الحمية – خضاب الدم السكري –
مؤشر نسبة السكر في الدم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية

السيدة: سعيذة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة