



PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

GENERALITES

Glucides	Bouche	Mastication : amylases salivaires qui dégradent les sucres, inactivées par l'acidité gastrique
	Estomac	Brassage (rôle mécanique)
	Duodénum	Amylase pancréatique qui s'active dans la lumière intestinale, donnant des sucres simples. Persistance d'amidons résistants
	Digestion terminale	Hydrolyse terminale des oligosaccharides en sucres simples par des enzymes présentes sur la membrane des entérocytes au niveau des microvillosités
	Transport entérocytaire	Au niveau apical par GLUT5 et SGLT1 (co-transport avec Na ⁺) Au pôle veineux par GLUT2 et la pompe Na/K ATPase pour rétablir l'équilibre ionique
Protéines	Bouche	Mastication et salive dans la mise en solution des protéines
	Estomac	Action conjuguée de HCl (dénaturation et précipitation des protéines), de la pepsine et de la cathepsine (importance des petits peptides gastriques dans la régulation de la fonction gastrique).
	Intestin	1. Transformation des protéines par les endopeptidases en peptides - Trypsine : en peptides (basiques COOH-terminaux) - Chymotrypsine : peptides (aromatiques COOH-terminaux) - Elastase : peptides (aliphatiques COOH-terminaux) 2. Transformation des peptides par les exopeptidases : - Carboxypeptidase A : peptides aromatiques et aliphatiques en acides aminés neutres ou petits peptides - Carboxypeptidase B : peptides basiques en arginine, lysine ou petits peptides
	Digestion terminale	Au niveau de la muqueuse : oligopeptides en acides aminés libres, di- et tripeptides par des hydrolases présentes au niveau de la bordure en brosse
	Transport entérocytaire	Captation par leurs transporteurs spécifiques (PEPT1 pour les di- et tripeptides) au pôle apical des entérocytes
Lipides	Digestion luminale	Emulsification dans l'estomac (phospholipides) et poursuite dans le duodénum Hydrolyse des triglycérides par la lipase pancréatique en présence de colipase en acides gras et 2-monoglycérides (pH alcalin, Ca ²⁺)
	Absorption	Adsorption : diffusion des complexes micellaires à la surface des entérocytes puis solubilisation dans la phase lipidique membranaire Transport des acides gras intracellulaire Resynthèse des triglycérides et phospholipides et formation des chylomicrons avec incorporation du cholestérol et de l'apoB48 Sécrétion : passage dans la lymphe par transport actif

INDEX GLYCEMIQUE

Rapport de l'aire sous la courbe de l'augmentation de la glycémie après administration de l'équivalent de 50g de glucides d'un aliment à cette même réponse pour la même quantité de glucide de référence.

= Capacité d'un aliment glucidique donné à modifier la glycémie.

Intérêt : évaluer le paramètre de sucrage ou encore définir la quantité d'insuline à s'injecter avant les repas en fonction de la portion de glucides ingérée.

FIBRES ALIMENTAIRES

Caractéristiques	Macromolécules glucidiques, principalement constituants de la paroi cellulaire (celluloses, pectines) ou des tissus de réserve (gommes) des plantes. Fibres hydrosolubles formant des gels plus ou moins visqueux ayant la capacité de fixer l'eau
Propriétés	Effet sur la satiété Effets sur la digestion : - Diminution de l'absorption du cholestérol et des glucides - Augmentation de l'élimination des sels biliaires Effets sur le colon : - Transit : augmentation du volume, du poids et de la teneur en eau, plasticité des selles et augmentation des contractions propulsives du colon - Flore intestinale : microbiote, favorisant le développement des lactobacilles et d'autres bactéries probiotiques - Muqueuse : effets trophiques des acides gras à chaîne courte

SENSIBILITE A L'INSULINE : DIMINUTION

Environnement	Sédentarité, induit une baisse de l'expression de GLUT4 (au niveau des muscles)
Hyperinsulinémie	Désensibilisation du récepteur à l'insuline
Hyperglycémie et glucotoxicité	Le glucose a une fonction délétère sur la fonction sécrétoire des cellules β (diminution de l'expression de GLUT2 (hépatique et pancréatique) et augmentation du contenu en glycogène) et diminution de l'utilisation périphérique du glucose par glycation des protéines, synthèse des polyols et hexosamines, production de radicaux libres
Augmentation des acides gras et lipotoxicité	Effet inhibiteur sur le transport et utilisation périphérique du glucose (effet Randle) Effet inhibiteur des acides gras sur la signalisation insulinaire Effet délétère sur la fonction sécrétoire de la cellule β du pancréas
Excès de masse grasse	Diminution de la production d'adiponectine (activateur de l'oxydation des acides gras par la voie de l'AMP kinase). Augmentation des facteurs favorisant l'insulino-résistance tels que : - La leptine : diminue la phosphorylation d'IRS-1 - Le TNF qui induit la phosphorylation d'IRS-1 sur des résidus sérine

TISSU ADIPEUX BLANC

Fonctions	Réserve énergétique : niveau déterminé par l'équilibre entre apport alimentaire et dépenses énergétique et par certaines hormones (insuline/glucagon, synthèse des acides gras/lipolyse) Protection thermique contre les chocs Activité endocrine : sécrétion de leptine, cytokines, plasminogen activator inhibitor-1, adiponectine, résistine, .
-----------	--

RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES

Apports glucidiques	50% des apports caloriques journaliers Privilégier les glucides à index glycémique bas, limiter la consommation de fructose, favoriser la consommation de céréales entières ou peu transformées, les aliments sucrés de préférence au sein d'un repas, limiter la consommation de boissons sucrées
Apports lipidiques	30 à 40% des apports caloriques journaliers Rapport des monoinsaturés/polyinsaturés/saturés : 1/1/1 Apport en cholestérol < 300mg/jour Utiliser des produits laitiers écrémés ou demi-écrémés, des viandes maigres, favoriser la consommation de poissons, éviter les fritures, favoriser les huiles végétales riches en n-3 et l'huile d'olive.
Apports protéiques	15% des apports caloriques journaliers Réduction du rapport protéines animales et protéines végétales

DIABETES DE TYPE 1



GENERALITES

Diabète auto-immun de type 1 : Maladie multifactorielle, se développant sur un terrain génétiquement prédisposé et sous l'effet de facteurs environnementaux. Représente 10-15% des diabétiques, touchent les sujets jeunes mais aussi certains adultes (LADA : latent autoimmune diabetes of adults) Valeur basse de l'insuline plasmatique : résultat de la destruction chronique auto-immune des cellules insulino-sécrétrices (cellules β) des îlots du pancréas (absence d'insuline) Deux modèles animaux : souris NO « non obese diabetic » et rat BB « Bio Breeding » Secondaire à la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue.

Manifestations cliniques	Liées à la disparition partielle ou totale de la sécrétion d'insuline : - Hyperglycémie - Syndrome polyuro-polydipsique (3P2A) - Maigrissement avec appétit conservé (ou poids normal) En quelques semaines, il peut y avoir un coma acido-cétosique Espérance de vie diminuée (de 11 à 13 ans) : sévérité des symptômes liés à l'hyperglycémie, complications à long terme Destruction progressive des cellules β par les lymphocytes T : diabète infra-clinique ou pré-diabète avant apparition des signes cliniques 1. Hyperglycémie → Glycosurie → Déshydratation 2. Lipolyse → Cétose → Acidose (Cétonurie)		
Signes biologiques	Glycémie augmentée → Permet l'orientation diagnostique Glycosurie + Cétonurie → Permet l'orientation diagnostique Perturbation de l'ionogramme : - ↓ Bicarbonates - ↑ K ⁺ - ↑ Urée - ↓ pH ↑ Hématocrite et protides totaux : déshydratation extracellulaire		
Marqueurs de l'auto-immunité	<u>Immunité cellulaire</u> : insuline → infiltration lymphocytaire, inflammatoire, chronique des îlots <u>Immunité humorale</u> : - Auto-anticorps anti-îlots ICA « Islet Cell Cytoplasmic Autoantibodies » or « Islet Cell Antibodies » : - 60-90% des diabétiques de type 1 au moment du diagnostic - Prévalence > Chez les enfants - Taux des ICA ↓ dans les années qui suivent le diagnostic jusqu'à indétectables - ICA détectés chez apparentés jusqu'à 5 ans avant apparition clinique - Dosage des anticorps anti-îlots par immunofluorescence sur coupes de pancréas humain supplanté par le dosage d'auto-anticorps dont les auto-antigènes sont définis - Auto-anticorps anti-insuline IAA = insulin auto-antibodies : présents avant toute insulinothérapie ou à la suite d'injection d'insuline - Anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) : au niveau du cerveau et du pancréas - Anticorps anti-IA-2 (Islet Antigen-2) : famille des tyrosine phosphatases - Anticorps anti-ZnT8A : autoanticorps anti-transporteur du Zn		
PHARMACIE CLINIQUE			
Stratégie thérapeutique			
Principe du traitement	Insulinothérapie vitale : essayer de reproduire l'insulinosécrétion physiologique - Analogues rapides « ultra-rapides » : lipro, aspart, fiasp, glulisine - Analogues lents « ultra-stables » : detemir, glargine, degludec - Intermédiaires (NPH)		
Analogues rapides	Avantages	- Ultra-rapide : pas de délai injection-repas - Meilleur contrôle des glycémies postprandiales - Suppléments ponctuels d'insuline - Moins de besoin de collation	
	Inconvénients	Rapide mais courte (« réascension » tardive des glycémies)	
	Médicaments	Lispro HUMALOG® (Kiwkpen : pas en initiation de traitement) Aspart NOVORAPID® Glulisine APIDRA®	
Analogues lentes		Insuline glargine	Insuline détemir
	Avantages (par rapport aux NPH)	Action prolongée, solution Profil plus régulier par rapport au NPH (moins d'hypoglycémies nocturnes) 1 injection par jour (meilleur impact / glycémie à jeun)	Profil d'action plus régulier, moins d'hypoglycémies, moins de prise de poids Solubilité : utilisable en stylo
	Inconvénients (par rapport aux NPH)	Pas toujours aussi longue, relative inertie pH acide (4) : tolérance ?	Durée plus longue que la durée NPH, suffisamment ?
	Médicaments	Determir LEVEMIR® Glargine LANTUS®, Glargine ABASAGLAR®, Glargine TOUJEO® Degludec TRESIBA®	
Schéma basal bolus	Insuline basale : sécrétée tout au long de la journée pour contrôler la glycémie basale Insuline prandiale : sécrétée pour le repas, adaptée à la quantité de glucides Insuline = médicament liste II		
Insulinothérapie fonctionnelle	Insulinothérapie physiologique : le traitement suit la vie et non l'inverse.		
	Pré-requis de l'IF	Insulinothérapie optimisée acceptée Education diététique sur les glucides Autosurveillance pluriquotidienne Désir du patient en hospitalisation ou en ambulatoire	
	4 paramètres	Basale : insuline pour vivre Unités par portion (U/P) : insuline pour manger 20g de glucides (1P) Compensation (UC) : insuline pour diminuer la glycémie de 1g Resucrage : hausse glycémique après ingestion d'une portion	
	Utilisation en pratique des paramètres	Insuline basale adaptée en fonction des glycémies à jeun, surtout le réveil (objectifs : 0,8-1,2 g/L) Insuline prandiale calculée en fonction du nombre de portions, glycémie préprandiale, activité physique prévue	
	« Céder à la tentation »	Validation de la dose compensatrice, prendre une collation sucrée vers 16h, Contrôler la glycémie 1h après, faire une injection d'insuline selon les UC pour ramener la glycémie à 1g/L, Vérifier la glycémie 2h après l'ingestion	
	Indications	Pour tous les DT1 Contre-indications : patients ne souhaitant pas modifier leurs traitements ou leurs habitudes alimentaires, patients incapables de compter, troubles du comportement alimentaire ou maladies psychiatriques...	
	Avantages	Améliore l'équilibre métabolique (HbA1c) avec diminution des hypoglycémies sévères et acidocétoses sévères Améliore la qualité de vie grâce à la diminution des contraintes alimentaires et une adaptation au rythme de vie de chaque patient Améliore la relation soignant-patient, ce qui favorise le suivi au long cours	

Optimisation du traitement		
Activité physique	Traitement adapté en cas d'activité physique Activité physique endurant et prolongée : diminution des insulines lentes et rapides, collations régulières Activité physique intense et brève après le repas : diminution de l'insuline rapide avant, voire après l'effort collations	
ETP	Autonomie	Participation active du patient pour l'aider à mieux comprendre sa maladie et à se sentir plus efficace dans la gestion de son diabète L'IF favorise l'autonomie des patients et leur maîtrise du traitement A long terme, malgré ces bénéfices, l'HbA1c se détériore ce qui incite à maintenir un suivi régulier des patients
	Surveillance	Glycémie capillaire = « dextros » Lavage des mains à l'eau tiède Piqûre au bout du doigt avec 1 lancette neuve, goutte de sang obtenue et déposée sur 1 bandelette Immédiatement lisible par lecteur de glycémies
	Corps cétoniques	Nausées et vomissements, douleurs abdominales, odeur caractéristique de votre haleine Cétonurie : corps cétoniques présents dans les urines, détectées à l'aide de bandelettes réactives fournissant des résultats semi-quantitatifs Cétonémie : lecteur avec bandelettes spéciales → plus précoce
Gestion des interactions médicamenteuses (IAM)	Associations déconseillées (AD)	- Alcool : hypoglycémie - Danazol : effet diabétogène du danazol
	Précautions d'emploi	- Analogues somatostatine, lanréotide, octréotide, pasiréotide : risque d'hypoglycémie car diminution de la sécrétion endogène de glucagon - B2 agonistes (salbutamol, terbutaline) : renforcer la surveillance sanguine et urinaire - β-bloquants (sauf esmolol) : masquent certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie) - Chlorpromazine : élévation de la glycémie, diminution de la libération d'insuline - IEC : majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique.
Choix du matériel	Dose maximale d'injection Palier de réglage Choisir la longueur d'aiguille adaptée à l'épaisseur du tissu sous-cutané	
Administration d'insuline	Importance sur site d'injection pour l'équilibre : même moment, même zone (bras, cuisses, abdomen) Faire varier les secteurs d'injection pour un même site : prévention des lipodystrophies	
Conservation	Réfrigérateur : conseiller un thermomètre, conservation à température ambiante (< 25°C ou 30°C) 4 à 6 semaines si stylo entamé selon les insulines Destruction par la congélation	
Prévention des complications chroniques	HbA1c < 7% Pour le rein et les yeux : importance du contrôle tensionnel +++ Pour les complications cardiovasculaires : importance du contrôle de tous les facteurs de risque cardiovasculaires (TA, lipides, tabac...)	
Suivi du patient		
1 point en moins d'HbA1c	Réduction de 12% des complications du diabète Réduction de 25% des complications microvasculaires (œil, rein, nerf) Réduction de 16% des infarctus du myocarde	
Jeûne	Ne JAMAIS interrompre son insuline basale, y compris en période de jeûne	
Malaise	Recherche d'hypoglycémie en cas de comportement inexplicable ou malaise chez un diabétique Dans le doute, vaut mieux resucrer pour rien plutôt que de laisser perdurer une hypoglycémie	
En cas d'hypoglycémies	Resucrage par le patient si conscient : 3 sucres ou 15cl de coca, adapté si patient sous insulinothérapie fonctionnelle Ne pas parler de « sucre » : peut rendre le patient agressif	
Utilisation de glucagon	Glucagen kit® Se conserve au réfrigérateur ou 18 mois à température ambiante Seringue pré-remplie de solvant et flacon de poudre Indication : coma hypoglycémique Geste simple, peut-être par tout le monde Efficacité en 20 minutes, au réveil, nausées, se resucrer et anti-émétique Devant un patient en coma hypoglycémique, ne pas paniquer, faire les gestes calmement, mettre en position latérale de sécurité, injection IM de glucagon Si panique : appeler le SAMU (15)	
Autosurveillance	Essentielle : suivi de l'évolution des glycémies Permet d'adapter les doses d'insuline à chaque injection Permet de limiter les hypoglycémies et de les gérer Carnet d'autosurveillance promodial : tout noter 4 à 6 fois par jour	Chez l'enfant : Objectif : dépister les hypoglycémies, les hyperglycémies, gérer le sport 4 à 5 ASG par jour, dont 1 au coucher Très anxiogène pour les parents Surtout apprentissage de soi, pour le passage au diabète adulte Importance du choix de l'autopiqueur Attention aux faux carnets chez l'adolescent !!!
Campagne d'information : dépistage		
Aide au diagnostic du diabète de type 1	Symptômes de l'hyperglycémie : énurésie nocturne chez un enfant habituellement « propre », polyurie, polydipsie, fatigue, perte de poids, douleurs abdominales, vomissements (cétose), respiration rapide (acidocétose)	



DIABETES DE TYPE 2

GENERALITES

Le diabète sucré est une élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Il est défini (OMS 2006) par :

- Glycémie > 1,26 g/L (7,0 mmol/L) après un jeûne de 8h et vérifiée à 2 reprises
- Présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)
- Glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L) 2h après une charge orale de 75g de glucos

Le prédiabète ou intolérance au glucose correspond à une hyperglycémie modérée, c'est-à-dire n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète, mais associée à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2. Il est défini (OMS 2006) par :

- Une hyperglycémie modérée à jeun : glycémie entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L) après un jeûne de 8h et vérifiée à deux reprises
- Et/ou une intolérance au glucose : glycémie (sur plasma veineux) entre 1,40 g/L (7,8 mmol/L) et 1,99 g/L (11,0 mmol/L) 2h après une charge orale de 75g de glucose.

Forme la plus répandue : 70-75%

Augmentation du diabète par changements de comportements alimentaires et diminution de l'exercice physique (développement de l'obésité)

Touche les adultes d'âge mur en général obèses : hérédité, obésité, âge, évolutivité de la maladie

Susceptibilité plus importante pour certaines populations

Signes cliniques	Âge > 40 ans Sujet pléthorique (= surchargé) Pas de manifestation spontanée à la cétose	- Polyphagie - Polyurie responsable de polydipsie - Infections cutanéomuqueuses - Signes d'atteinte vasculo-nerveuse des membres inférieurs - Bilan systématique de SS
-------------------------	---	--

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION

Trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Caractérisé par la perte progressive des capacités sécrétoires de l'insuline, accompagnée d'une augmentation de la résistance à l'insuline.

Secondaire soit à une résistance prédominante mais à spectre variable à l'action de l'insuline avec déficit insulinosécrétoire relatif, soit à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline.

Le développement du diabète de type 2 se fait schématiquement en 3 étapes : insulino-résistant, hyperinsulinisme (adaptation du pancréas à la demande accrue par l'insulino-résistance), insulino-déficience.

On distingue 3 phases évolutives du diabète de type 2 :

- Phase avec des anomalies de glycorégulation : glycémie au-dessus de la valeur normale mais en dessous du seuil défini pour le diabète de type 2.
- Phase avec glycémie élevée mais asymptomatique : glycémie supérieure à la normale associée à une absence de complications. Evolution sur une période longue
- Phase clinique avec symptômes et complications : complications chroniques et parfois aiguës

Insuline : hormone sécrétée par les cellules bêta du pancréas. Rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du glucose et agit au niveau de 3 cibles organiques : foie, muscle et tissu adipeux. Stimule l'entrée du glucose dans les tissus cibles, son stockage sous forme de glycogène et de triglycérides et son oxydation via la glycolyse.

Complications chroniques	Microvasculaires : rétinopathies, néphropathie et neuropathie Macrovasculaires : infarctus du myocarde, artérite et AVC
Complications aiguës	Urgences métaboliques : malaises voire coma par hyperglycémie et acidocétose (insuline non prescrite ou insuffisamment dosée) mais aussi par hypoglycémie résultant de l'administration de quantités inadaptées d'insuline ou d'insulinosécréteurs par voie orale

MECANISME DE L'HYPERGLYCEMIE

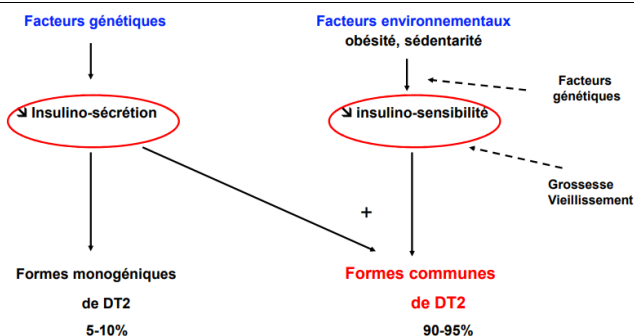
1. Diminution de la sensibilité tissulaire à l'insuline : insulino-résistance → Diminution des effets de l'insuline (tissu musculaire, adipeux et foie), aggravée par l'hyperglycémie et l'augmentation des AGL

2. Anomalie de la réponse insulino-sécrétoire au glucose :

- Qualitative : diminution du pic précoce
- Quantitative : insulino-pénie profonde

FACTEURS DE RISQUE

Prédisposition génétique	Hérédité : concordance quasi absolue chez les jumeaux homozygotes, maladie polygénique. Environnement nutritionnel in utero : hyperglycémie maternelle (macrosomie) et petit poids de naissance (< 2,5kg) → Diabète de type 2 à l'âge adulte
Obésité	80 à 90% présentant un excès pondéral Facteurs environnementaux : abondance alimentaire ET sédentarité Obésité androïde : rapport Taille/Hanche - T/H < 0,6 (femme) : obésité > 0,8 - T/H > 0,8 (homme) : obésité > 1 Sécrétion du tissu adipeux en excès : - AGL : effets délétères sur la sensibilité à l'insuline - Adipokines surexprimées dans l'obésité, corrélées positivement à la résistance à l'insuline - Adiponectine moins sécrétée par le tissu adipeux (corrélation inverse avec le degré d'obésité) → Risque d'apparition du DT2 par 2, 5 ou 10 si obésité modérée, moyenne ou sévère
HTA essentielle, augmentation des TG et diminution du HDL-Chol	Syndrome métabolique : obésité (abdominale), hyperglycémie, résistance à l'insuline, HTA et dyslipidémie → Diabésité T taille > 102 cm H > 88 cm F Trigly > 1,5 g/L HDL-choi < 0,4 H < 0,5 F HTA > 130 / 85 mmHg Glc > 1,1 g/L Rôle des gènes de diabésité : - Augmentation de leptine associée à la résistance à son action : associée au syndrome métabolique - Gènes intervenant dans la résistance à l'insuline contribuent au risque de diabésité → ENPP1 : gène inhibiteur du récepteur de l'insuline, son expression exagérée entraîne une insensibilité aux effets de l'insuline et un diabète.



EVOLUTIVITE DE LA MALADIE

Troubles mineurs de la glycorégulation : risque de DT2 de 7% pour :

- Hyperglycémie modérée à jeun
- Intolérance au glucose
- Diabète gestationnel diagnostiqué ou non
- Stéato-hépatites non alcooliques

Etudes UKPDS : glucotoxicité et lipotoxicité sur les cellules β et dépôts amyloïdes au niveau du pancréas

DIAGNOSTIC

Signes cliniques	Peu de signes cardinaux - Polyphagie - Polyurie responsable de polydipsie - Infections cutané-muqueuses - Signes d'atteinte vasculo-nerveuse des membres inférieurs - Bilan systématique de SS			
Critères de 2 ordres	1. Il se manifeste par une hyperglycémie chronique pathologique 2. Il ne s'agit pas d'un diabète d'un autre type : - Critères d'exclusion du diabète de type 1 : pas insulinoprive cétosique, cétose pouvant s'observer occasionnellement (stress majeur, infections), pas auto-immun - Critères d'exclusion de diabète secondaire : éliminer les autres types de diabètes (MODY, mitochondrial, endocrinien, etc...)			
Tableau comparatif			D. Type 1	D. Type 2
	Clinique Âge du début Poids Perte de poids au début Début facile à dater Cétose Complications chroniques Héritéité Jumeaux homozygotes Facteurs d'environnement Ac anti-ilôts Maladie auto-immune Association HLA		maj < 40 ans N ou Δ oui oui +++ oui faible concordance 50% +/- oui oui oui	maj > 40 ans > N (80% cas) non non non oui forte concordance 90-100% oui non non non

PHARMACIE CLINIQUE

Stratégie thérapeutique

Diététique	A maintenir toute la vie du patient Objectifs : - Limiter les fluctuations glycémiques (correction 50%) - Maintenir un profil lipidique non athérogène - Perte de poids éventuelle (80% DT2 ont un surpoids) - En préservant les projets de vie du patient Conseils diététiques : diminuer les apports de 20 à 30% - Adaptés au patient, expliqués, négociés, diversifiés et modifiés en fonction de l'évolution pondérale Recommandations : 50% de glucides, 35% de lipides et 15% de protéines Structure des repas, répartition des repas, prendre le temps de manger à table → Conseils simples															
Exercice physique	Activité physique modérée : marche rapide, vélo « plaisir », natation, jardinage... Bénéfices démontrés : améliore la sensibilité à l'insuline (foie, muscle), pronostic vasculaire Réduction du traitement, meilleure qualité de vie															
Objectif partagé avec le patient	Objectif glycémique : Hb1c cible : < 7%															
Médicaments	<table><tr><td>Biguanides</td><td>Amélioration de l'insulino-sensibilité Metformine chlorhydrate, Embonate de metformine</td></tr><tr><td>Sulfamides hypoglycémisants</td><td>Stimulation de l'insulino-sécrétion Gliclazide, Glibenclamide, Glipzide, Glimépiride</td></tr><tr><td>Glinides</td><td>Stimulation de l'insulino-sécrétion Répaglinide</td></tr><tr><td>Inhibiteurs des α-glucosidases</td><td>Inhibition de l'absorption intestinale Acarbose, miglitol</td></tr><tr><td>Inhibiteurs DPP4</td><td>Sitagliptine (+/- metformine), vildagliptine (+/- metformine), saxagliptine</td></tr><tr><td>Analogue GLP1</td><td>Exénatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide</td></tr><tr><td>Inhibiteurs de SGLT2</td><td>Inhibition de l'activité du cotransporteur sodium-glucose de type 2 Dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine</td></tr></table>	Biguanides	Amélioration de l'insulino-sensibilité Metformine chlorhydrate, Embonate de metformine	Sulfamides hypoglycémisants	Stimulation de l'insulino-sécrétion Gliclazide, Glibenclamide, Glipzide, Glimépiride	Glinides	Stimulation de l'insulino-sécrétion Répaglinide	Inhibiteurs des α-glucosidases	Inhibition de l'absorption intestinale Acarbose, miglitol	Inhibiteurs DPP4	Sitagliptine (+/- metformine), vildagliptine (+/- metformine), saxagliptine	Analogue GLP1	Exénatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide	Inhibiteurs de SGLT2	Inhibition de l'activité du cotransporteur sodium-glucose de type 2 Dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine	
	Biguanides	Amélioration de l'insulino-sensibilité Metformine chlorhydrate, Embonate de metformine														
	Sulfamides hypoglycémisants	Stimulation de l'insulino-sécrétion Gliclazide, Glibenclamide, Glipzide, Glimépiride														
	Glinides	Stimulation de l'insulino-sécrétion Répaglinide														
	Inhibiteurs des α-glucosidases	Inhibition de l'absorption intestinale Acarbose, miglitol														
	Inhibiteurs DPP4	Sitagliptine (+/- metformine), vildagliptine (+/- metformine), saxagliptine														
	Analogue GLP1	Exénatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide														
	Inhibiteurs de SGLT2	Inhibition de l'activité du cotransporteur sodium-glucose de type 2 Dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine														
Insuline	Le recours à l'insuline dans le DT2 est quasiment inévitable à moyen ou long terme, dû à l'épuisement progressif de la sécrétion d'insuline. Ne pas retarder ni en menacer le patient Améliore remarquablement les résultats si mise en route assez tôt Peut être transitoire : chirurgie, maladie intercurrente, accident cardiaque, traitement par corticoïdes, grossesse Utilisation si : - Association metformine + sulfamide insuffisante (et > 1% d'HbA1c à gagner) - Si intolérance à la metformine ou sulfamide (donc patient en monothérapie et >1% d'HbA1c à gagner) - D'emblée si HbA1c > 10% et glycémie > 3g/L Recommandations de la pratique d'insuline : - Insuline basale au coucher - NPH sauf si coronarien, si peur des hypoglycémies ou si sujet âgé → glargine ou detemir - Garder à ce stade la metformine et les sulfamides Objectif : obtenir moins de 1,30g/L au réveil → augmenter la dose tous les 3 jours - +3 si > 2g/L au réveil - +2 si > 1,50g/L au réveil - +1 si > 1,30g/L Eduquer à la reconnaissance et la prise en charge de l'hypoglycémie															

Optimisation du traitement			
Metformine	Augmentation progressive = amélioration tolérance digestive (diarrhée) Prise au cours ou en fin de repas pour améliorer la tolérance → Goût métallique Diminution absorption vitamine B12 avec diminution des taux sériques Dose max. metformine = 3 g / jour mais effet plateau dès 2 g CI si Cl créat < 30mL/min Acidose lactique (très rare 0,03 pour 1000 années patient)		
Gestion des interactions médicamenteuses	Biguanides	Contre-indiqué	- Produits de contraste iodés : acidose lactique
		Association déconseillée	- Alcool : risque d'acidose lactique
		Précautions d'emploi	- Diurétiques de l'anse : acidose lactique - Dolutégravir : augmentation [Metformine] plasmatiques
	Sulfamides hypoglycémiants	Contre-indiqué	- Miconazole : augmentation de l'effet hypoglycémiant → coma
		Association déconseillée	- Alcool : effet antabuse - Danazol : effet diabétogène
		Précautions d'emploi	- Analogues somatostatine, lanréotide, octréotide : risque d'hypoglycémie ou hyperglycémie - B2 agonistes (salbutamol, terbutaline) : renforcer la surveillance sanguine et urinaire - β-bloquants (sauf esmolol) : masquent certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie) - Chlorpromazine : élévation de la glycémie, diminution de la libération d'insuline - Fluconazole : augmentation de la demi-vie d'élimination du sulfamide hypoglycémiant - IEC : majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique. - Bosentan : risque de moindre efficacité - Clarithromycine, erythromycine : risque d'hypoglycémie - Voriconazole : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du gliopizide
	Glinides	Contre-indiqué	- Gemfibrozil : risque d'hypoglycémie
		Association déconseillée	- Ciclosporine : augmentation des concentrations du répaglinide - Déférasirox : risque d'augmentation des concentrations du répaglinide - Triméthoprim : risque d'augmentation des concentrations du répaglinide
		Précautions d'emploi	- Analogues somatostatine, lanréotide, octréotide : risque d'hypoglycémie ou hyperglycémie - Clarithromycine, erythromycine : risque d'hypoglycémie - β-bloquants (sauf esmolol) : masquent certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie)
	Inhibiteurs DPP4	Précautions d'emploi	- β-bloquants (sauf esmolol) : masquent certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie)
Prévention des risques cardiovasculaires	Statines	Dans les indications et avec les cibles suivantes : – En prévention secondaire ou chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, avec un objec\$ř thérapeutique LDL-C < 1g/L – Chez les patients à risque cardiovasculaire faible ou modéré : la cible est définie selon le nombre de FDR CVs	
	Antihypertenseur	Traitement pharmacologique Automesure de la pression artérielle encouragée Cible thérapeutique : < 140/85 mmHg En cas d'atteinte rénale : cible de <130/80 mmHg lorsqu'elle est tolérée Privilégier les IEC/ARA2 en 1 ^{ère} intention, en particulier dans le cas d'albuminurie (patients DT2) Pas d'association de plusieurs agents bloqueurs du système rénine-angiotensine	
Suivi du patient			
Suivi	Tous les 3 à 4 mois		1 fois par an
	Poids + Tension artérielle Pieds Vécu et Observance HbA1c (abandon GAJ)		Examen clinique très approfondi évolution poids TA Revoir diététique du traitement Examen ophtalmologique FO Mesure de la créatininémie (DFG CockcroQ) Microalbuminurie mg/j ou microgr/min (24h ou 9h nuit) Bilan lipidique CT HDL TG LDL (obj différents et variables) Examen CV + ECG (place épreuve effort) Dentiste
Hypoglycémie	Concerne les sulfamides et les glinides Méconnues en général par les patients et soignants Importance de l'éducation et de la prévention A suspecter chez les patients très bien équilibrés devant : coups de fatigue, malaise bizarre, sueurs, glycémie < 0,70g/L (17-18h, nuit), après effort ou repas tardif Plus graves car si sévères et plus prolongées (demi-vie) Prévenir lors de l'introduction d'un analogue GLP1 : diminuer la posologie pour la réaugmenter si nécessaire En cas d'hypoglycémies : - Resucrage par le patient si conscient de 3 sucres ou 15 cl de coca - Ne pas parler de « sucre » : peut rendre le patient agressif Utilisation de glucagon : médicament de liste I		
Autosurveillance glycémiq	Pour les patients insulino traités, chez qui une insulinothérapie est envisagée, traités par insulinosécréteurs Non justifiée chez les patients traités par les mesures hygiéno-diététiques ou metformine seule		



DIABETE GESTATIONNEL

GENERALITES

Hyperglycémie apparaissant pour la 1^{ère} fois pendant la grossesse et qui redevient normale dans les jours qui suivent l'accouchement
MODY2 : 0,1% des diabètes gestationnels

Durant une grossesse normale :

- Augmentation des besoins énergétiques : modifications métaboliques (↓ glucose, AA à jeun, ↑ cétogenèse (↑ lipolyse), glycosurie rénale (↓ seuil de réabsorption tubulaire du glucose), modifications hormonales (augmentation des besoins en insuline : hormone placentaire lactogène, oestrogènes, progestérone, leptine, cortisol)
- Résistance à l'insuline progressive à T3 : adaptation avec augmentation de la sécrétion d'insuline permettant le maintien de l'euglycémie

FACTEURS DE RISQUE

- Âge > 35 ans
- Origine géographique : Asie, Antilles, Afrique du Nord
- Surpoids/Obésité : IMC > 35 kg/m²
- Antécédents familiaux de diabète sucré (1^{er} degré : père, mère, frères et sœurs)
- Antécédents personnels d'intolérance au glucose, de diabète gestationnel, d'accouchement d'un enfant macrosome (plus de 4kg à terme)
 - Pronostic maternel : risques obstétricaux
 - Après l'accouchement : mère, enfant

PRISE EN CHARGE : DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Enjeux	Risques maternels		Risques fœtaux	
	A court terme	HTA gravidique, pré-éclampsie (= HTA apparaissant dans la 2 ^{ème} moitié de grossesse associée à une protéinurie) Sensibilité aux infections Césarienne à cause de la macrosomie fœtale	Macrosomie +++ (poids > 4kg) Dystocie (= difficulté mécanique) des épaules avec risque de traumatismes fœtaux Mort in utero (très rare) Détrousse respiratoire et complications métaboliques néonatales (hypoglycémie et hyperbilirubinémie en particulier)	
	A long terme	Risque de développer un DT2 (30-50%)	Cumul de 3 facteurs de risque : - Risque héréditaire - Obésité, pathologie constituant un facteur de risque CV - Rôle néfaste de l'environnement fœtal hyperglycémique	

Critères de dépistage et diagnostic	Recherche de sucre dans les urines prévue lors des consultations mensuelles de suivi de la grossesse pour toute femme enceinte Dépistage de diabète gestationnel par dosage de la glycémie à jeun réalisé au 1 ^{er} trimestre de grossesse uniquement chez les femmes enceintes présentant 1 FDR → Glycémie à jeun > 5,1 mmol/L (0,92 g/L) portant le diagnostic de diabète gestationnel Dépistage gestationnel par hyperglycémie provoquée par voie orale (75g de glucose) réalisé entre 24 ^{ème} et 28 ^{ème} SA uniquement chez les femmes enceintes présentant 1 FDR en fonction du résultat précédent → Diagnostic posé si mesure d'une valeur pathologique à n'importe quel des 3 temps réalisés : - Temps 0 : glycémie à jeun > 5,1 mmol/L (0,82 g/L) - 1^{ère} heure : glycémie ≥ 1,80 g/L (10,0 mmol/L) - 2^{ème} heure : glycémie ≥ 1,53 (8,5 mmol/L)
	≥ 1 Facteur de risque - ATCD de DG ou de macrosomie - ATCD de D familial 1^{er} degré - IMC > 25 - Âge > 35 ans Patients à risque 1^{er} Trimestre < 12SA Glycémie à jeun GAJ normale → HGPO 75g de Gic 24-28 SA → DG Normale GAJ > 0,92 g/L (5,1 mmol/L) → DG GAJ > 1,26 g/L (7 mmol/L) → DT2 Facteurs de risque 0 - Hydramnios (excès de liquide amniotique / échographie : index amniotique > 25 cm) - Biométrie fœtale > 97^{ème} percentile → HGPO 75g de Gic 24-28 SA → Normale DG



DIABETES MONOGENIQUES

GENERALITES

Le défaut génétique affecte le développement et/ou la fonction de la cellule β du pancréas

- Diabètes néonataux
 - Diabètes « MODY » (maturity-onset diabetes of the young)
 - Diabète mitochondrial « MIDD » (maternally inherited diabetes and deafness)
- Représentent <5% de toutes les formes de diabète sucré (3%)

Situations cliniques « atypiques »	Diabète de type 1 sans autoanticorps et sans cétose Diabète de type 2 sans surpoids et sans marqueurs d'insulinorésistance Forte histoire familiale de diabète, de survenue précoce et en l'absence de surpoids Hyperglycémie à jeun, modérée et stable dans le temps Atteintes extra-pancréatiques (notamment rénales...), formes syndromiques sévères Antécédent personnel ou familial de diabète néonatal Antécédent personnel ou familial d'hypoglycémies néonatales par hyperinsulinisme
Diabètes néonataux	Définis pour les diabètes dont l'âge est inférieur à 6 mois Transitoires ou permanents Gènes affectés : KCNJ11 et ABCC8, codant pour 2 sous-unités du canal ATP/K ⁺ de la cellule β
Diabètes MODY	Diabète non insulinodépendant avant l'âge de 25 ans survenant dans un contexte familial compatible avec une hérédité généralement autosomique dominante (3 générations successives et un membre sur 2 de la famille atteint). Caractérisé par une déficience insulinosécrétoire d'importance variable et généralement peu ou pas d'insulinorésistance associée
Diabète MIDD	Diabète par cytopathie mitochondriale : diabète de transmission maternelle puisque l'ADN mitochondrial exclusivement transmis par la mère Pénétrance variable affectant différents tissus au prorata de l'atteinte quantitative des mitochondries (hétéroplasmie). Association chez le malade d'atteintes tissulaires évocatrices : dystrophies musculaires, cardiomyopathie, rétinopathie dégénérative (dystrophie maculaire réticulée), pseudo-accidents vasculaires cérébraux, ataxie cérébelleuse, neuropathies périphériques et surtout surdité neuro-sensorielle Evolution spontanée vers l'aggravation : pas de traitement spécifique



COMPLICATIONS DU DIABETE ET MARQUEURS BIOLOGIQUES

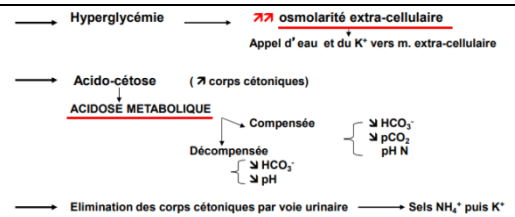
AIGUËS

Comas : souffrance du SNC avec abolition des fonctions de relation et conservation +/- complète de la vie végétative → 4 types de coma

Poser le diagnostic en urgence :

- Urines : glucose, corps cétoniques ; albumine
- Bilan sanguin complet : glucose, urée, créatinine, ionogramme, gaz du sang, hématocrite, etc...

Coma hypoglycémique	Hypoglycémie	Triade de Whipple : pâleur, sueurs, angoisse Education du diabétique pour l'hypoglycémie Diagnostic par l'existence des symptômes cliniques, la confirmation de l'hypoglycémie par la biologie et les symptômes soulagés par l'administration de glucose Coma le plus grave (séquelles neurologiques, risque d'AVC), le plus fréquent Un seul facteur est hypoglycémiant : insuline
	Généralités	Peut survenir brutalement Tachycardie, respiration calme, sueurs abondantes, contractures et syndrome pyramidal avec signes de Babinski bilatéral. <i>Signes de Babinski : réponse en extension du gros orteil lors de la recherche du réflexe cutané plantaire (normale : flexion du gros orteil)</i> Profondeur variable Hypoglycémie : débit vasculaire cérébral augmenté puis diminution de la consommation d'O ₂ Réaction adrénérurgique → signes généraux Circonstances d'apparition : déséquilibre alimentaire, inadaptation au traitement Facteurs favorisant : - DT1 : diminution des apports en glucose, maladie, effort physique ++, erreur de dose d'insuline, lipodystrophies, association des médicaments hypoglycémiant - DT2 : effort physique, insuffisance alimentaire, excès d'alcool, insuffisance rénale ou hépatique, + médicaments (salicylés) Mineure : glucose 2,2-3,9 mmol/L Majeure : glucose < 2,2 mmol/L (Babinski) Glycosurie = 0, corps cétoniques absents
Coma acido-cétosique	Généralités	Diabète de type 1 non traité pouvant entraîner un coma acido-cétosique Acidocétose = accumulation de corps cétoniques, conséquence d'une carence profonde en insuline Il complique ou révèle essentiellement le DT1, mais dans 10 à 15% des cas, il s'agit d'un DT2 en situation de stress biologique. Son apparition nécessite dans la quasi-totalité des cas plusieurs jours sinon plusieurs semaines de désordres métaboliques sévères Cétose → Acido-cétose → Coma acido-cétosique
	Mécanisme	Carence en insuline (seule hormone anti-lipolytique inhibe la lipase adipo-cytaire) → ↓ Glucose intracellulaire → Défaut énergétique → Mobilisation des AG ↑↑↑ → Acétyl-CoA → Corps cétoniques ↑↑↑ La décompensation du diabète entraîne donc une hyperglycémie et cétose
	Signes cliniques	Circonstances d'apparition : inaugurale (20% des cas), facteur hyperglycémiant aigu (infection dans 35% des cas, erreur thérapeutique (pompe), grossesse (besoins en insuline augmentant dès le 2 ^{ème} trimestre) Accentuation des signes du diabète → Polyurie, polydipsie et asthénie Sans traitement : → Coma progressif, polypnée de Kussmaul à 4 temps → Compensation respiratoire → Odeur acétonique de l'haleine (pomme reinette)
	Signes biologiques	Glycémie ↑↑ Glycosurie +++ avec polyurie Corps cétoniques +++ (sang et urines) Autres perturbations dues à l'hyperglycémie et l'acidose : - Ionogramme - Protides - hématocrite - pH et gaz du sang Déplétion potassique cellulaire : - ↑ K⁺ plasmatique due à l'augmentation de la glycémie et du catabolisme protéique et de l'acidose extra cellulaire - Puis élimination de K⁺ dans les urines (polyurie, cétonurie, vomissements, diarrhées) → Déplétion potassique globale avec valeurs kaliémiques variables Stade ultime : Acidose grave avec déshydratation globale - Hémococoncentration : augmentation de l'hématocrite et des protides - Augmentation de Na⁺ et urée plasmatiques
Coma hyperosmolaire	Généralités	5 à 10% des comas diabétiques Circonstances étiologiques : patients > 60 ans, DT2, altération de la fonction rénale, sulfamides hypoglycémiant inadaptés dans un contexte d'insulinoréquérance, toute cause de déshydratation (vomissements, diarrhées, infection, diurétiques), facteur d'hyperglycémie (infection, accident vasculaire, corticoïdes)
	Physio-pathologie	3 éléments essentiels : insuffisance rénale, insulino-pénie relative et déshydratation - Une infection ou diarrhée ou prise de corticoïdes responsables d'une hyperglycémie avec apparition d'une polyurie - Hydratation insuffisante car déshydratation mal perçue (vieillard) ou ne pouvant l'assouvir (déficit neurologique) - Déshydratation extracellulaire se développant avec hypotension artérielle et insuffisance rénale fonctionnelle - Hyperglycémie responsable d'une hyperosmolarité extracellulaire entraînant une sortie d'eau et de potassium du secteur cellulaire - Ionogramme sanguin révélant l'association à l'hyperglycémie d'une hyponatrémie et d'une hyperkaliémie. Osmolarité encore normale - Puis, lorsque s'installe l'insuffisance rénale fonctionnelle, la polyurie n'est plus vraiment osmotique, la natriurèse diminue et la natrémie commence à s'élever - A l'hyperglycémie s'associe une natrémie normale ou élevée - On obtient alors une forte hyperosmolarité avec déshydratation intracellulaire responsable de troubles de conscience. - Par convention, on parle de coma hyperosmolaire lorsque l'osmolarité calculée dépasse 350 mOsm/L (N : 310 mOsm/L)
	Signes biologiques	Insulinopénie Hyperglycémie : mauvais transfert cellulaire du glucose par insulino-résistance (glucose s'accumulant dans le secteur extracellulaire donc appel d'eau hors des cellules, augmentation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse) Glycosurie et diurèse osmotique Déshydratation résultant de facteurs multiples : hyperglycémie chronique, température, prise de diurétiques, arrêt d'hydratation (AVC) → Conséquence de l'hyperosmolarité et de l'hyperglycémie Atteinte rénale mixte (organique et fonctionnelle)
	Signes cliniques	Début insidieux : obnubilation → Coma (corrélé avec un degré de hyper-osmolarité) Absence de dyspnée, agitation et signe neurologique déficitaire (sauf si AVC) Déshydratation intense et globale : - Intracellulaire : perte de poids, soif, hypotonie des globes oculaires... - Extracellulaire : diminution pression veineuse centrale, marbrure des téguments...
	Diagnostic et signes biochimiques	Diagnostic confirmé par hyperglycémie +++ , glycosurie et diurèse osmotique et absence de cétose - Troubles métaboliques : hyperglycémie ++, glycosurie massive ++, cétonémie et cétonurie = 0, ↑ urée, créatinine, acide urique - Troubles électrolytiques : déshydratation globale → pH et HCO₃⁻ normales, ↑ Na⁺ et Cl⁻ (DEC), ↑ hématocrite et protides (DIC), K⁺ normale HYPEROSMOLARITE MAJEURE (> 350 mOsm/L) (= [Na ⁺ + K ⁺] x 2 + Glycémie + 10 ou urée)



Glycation des protéines	Protéines à durée de vie longue : protéines de structure, collagène, myéline... > 10-12 semaines : transformations des cétoamines en hétérocycles azotés → réactions complexes (produits de Maillard) et produits avancés de la glycation (AGEs = Advanced Glycation End Products) → Formation des AGEs affectant tous les tissus (rein, glomérule rénal, paroi vasculaire, MEC), Altération des propriétés fonctionnelles de la membrane basale, Ponts entre les fibrilles, Stimulation de la production de cytokines inflammatoires par les monocytes	
	Protéines glyquées et leurs produits dérivés	La réaction de glycation consiste en la fixation non enzymatique d'oses simples ou de leurs dérivés sur les groupements aminés des protéines (α-NH2 de l'AA N-terminal, ε NH2 des Lys, NH2 du groupement guanidine des Arg). Avec le temps, les produits d'Amadori (= produits formés intermédiaires précoces (HbA1C et fructosamines plasmatiques)) subissent des modifications supplémentaires de type oxydation, clivages, pontages qui vont conduire à la formation de multiples AGEs. L'oxydation joue un rôle prépondérant dans ces étapes tardives. Une autre voie de glycation concerne la fixation sur les protéines de dérivés carbonyles formés suite à l'oxydation d'oses ou des métabolites associés : - Composés présentant des fonctions aldéhyde ou cétone, comme le glyoxyal ou le méthylglyoxyal - Intermédiaires de la glycolyse (ex : glyceraldéhyde-3-phosphate)
	Rôle pathologique de la glycation des protéines	Chez le sujet non diabétique, la glycation physiologique produit un niveau basal de protéines glyquées sans conséquences pathologiques tant que les mécanismes d'élimination de ces protéines modifiées ou endommagées équilibrent leur production. Chez le sujet diabétique non équilibré, la glycation est augmentée et les protéines glyquées sont impliquées dans de nombreuses pathologies. Les effets délétères de l'hyperglycémie chronique entraînent les complications dégénératives du diabète : microangiopathies principalement et macroangiopathies.
	Rôle des AGEs dans la physiopathologie du diabète	Le diabète sucré est une pathologie qui favorise la réaction de glycation des protéines par l'hyperglycémie et le stress oxydant qu'elle génère. La glycation et les réarrangements moléculaires qui s'en suivent sont responsables d'une détérioration moléculaire des protéines, de sorte qu'elles altèrent leurs propriétés structurales et fonctionnelles et participent ainsi à la physiopathologie du diabète sucré à différents niveaux, tissulaire, cellulaire et moléculaire. Altérations des propriétés structurales et fonctionnelles des protéines (changements conformationnels, pontages intra- ou intermoléculaires) : - Glycation et agrégation des protéines du cristallin provoquant son opacification et conduisant à la cataracte chez les patients diabétiques - Glycation des protéines de la matrice extracellulaire : - Perte progressive des propriétés mécaniques des tissus (collagènes, élastine) - Résistance à la protéolyse enzymatique et accumulation progressive des AGEs au cours du temps entraînant un vieillissement accéléré des tissus (corrélée à l'apparition de complications micro- et macrovasculaires). Modification du comportement cellulaire - Les protéines glyquées peuvent interagir avec les cellules via différents récepteurs cellulaires, notamment les « RAGEs » (receptor for advanced glycation end-products) - La fixation des AGE sur ce récepteur déclenche un stress oxydant intracellulaire ainsi qu'une cascade de signalisation menant à l'expression de gènes pro-inflammatoires. Perturbation de l'homéostasie des protéines intracellulaires : effets des agrégats sur les systèmes de dégradation utilisés par la cellule tels que le protéasome ou l'autophagie
	Utilisation comme biomarqueurs	Etant donné les liens qui existent entre l'hyperglycémie, reflet du déséquilibre de l'homéostasie glucidique, la formation et l'accumulation des produits de la glycation, présents dans tous les milieux biologiques, extracellulaires fluidiques et matriciels ainsi qu'intracellulaires, et au final les anomalies vasculaires structurales et fonctionnelles qui se révèlent au travers des différentes formes de microangiopathies dans de multiples tissus/organes (rétine, nerf, glomérule...), il est logique de penser que la mesure des produits de la glycation pourrait être d'une grande utilité dans le diagnostic et le pronostic de ces pathologies : savoir évaluer les causes pour en prédire les conséquences. Les EGP sont : - HbA1C : suivi thérapeutique - Albumine glyquée : suivi thérapeutique
	HbA1c	Hémoglobine glyquée : en fonction de la concentration de glucose circulant qui diffuse rapidement dans les hématies grâce au transporteur GLUT1. Augmente avec l'élévation chronique de la glycémie. L'HbA1c est glyquée sur l'extrémité N-terminale des chaînes β (sites modifiant son pHi) quel que soit l'ose. L'HbA1c est glyquée sur l'extrémité N-terminale au moins une chaîne β, molécule combinée de façon permanente au glucose présent dans le sang. C'est un processus cumulatif sur 120 jours Meilleur indicateur de complications microvasculaires pour DT1 et DT2 Dosage tous les 3 à 4 mois Diabète équilibré si HbA1c < 6,5%
Microangiopathie diabétique	La survenue de la microangiopathie diabétique est corrélée à l'altération de l'équilibre glycémique. D'ailleurs un abaissement de l'HbA1c de 1% diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique de 30% On regroupe sous ce terme les complications spécifiques du diabète que sont : - La rétinopathie diabétique - La néphropathie diabétique - La neuropathie diabétique	
	Rétinopathie diabétique	Complication chronique de l'hyperglycémie fréquente au diagnostic du DT2. Prévalence augmentant avec la durée du diabète et avec le mauvais contrôle glycémique. Après 15 ans d'évolution, elle touche 80-90% des DT1 et 50-80% des DT2 Un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire permet d'en faire le dépistage et le traitement par le laser permet dans une majorité de cas de sauvegarder l'acuité visuelle maculaire. Les premières lésions histologiques de la rétinopathie diabétiques sont : - L'épaississement de la membrane basale (synthèse accrue de la matrice extracellulaire) - La perte des péricytes (qui assurent normalement un maintien du tonus capillaire) - Puis la perte des cellules endothéliales des capillaires rétiens aboutissant à leur obstruction A proximité des petites territoires de non-perfusion capillaire créés, se développent des microanévrismes sur les capillaires de voisinage. La dilatation et l'occlusion des capillaires rétiens sont les 1ères lésions cliniquement décelables de la rétinopathie diabétique, aboutissant à 2 phénomènes intriqués : - L'hyperperméabilité capillaire menant à l'œdème rétinien - Et parallèlement l'occlusion capillaire menant à l'ischémie rétinienne (cotton-wool spots) → Lorsqu'elle est étendue, il se produit une prolifération réactionnelle de néovaisseaux par production de facteurs de croissance dont le VEGF : c'est la rétinopathie diabétique proliférante
	Néphropathie diabétique	Complication chronique de l'hyperglycémie mais d'autres facteurs interviennent (hypertension...) : seuls 30% des diabétiques seront exposés à cette menace, à exposition comparable à l'hyperglycémie chronique. Il s'agit d'abord d'une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent (les reins des diabétiques sont gros) et filtrent mieux à court terme (les diabétiques ont initialement une hyperfiltration) Les glomérules réagissent sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de + en + d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent et la filtration glomérulaire, jusque là élevée, s'abaisse. Il existe un point d'inflexion entre l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine et l'élévation puis le déclin de la filtration glomérulaire : ce point d'inflexion constitue le seuil définissant l' albuminurie pathologique, la « microalbuminurie » . Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux détectables par de simples bandelettes urinaires, on parle de « macroalbuminurie » ou protéinurie. Le diagnostic est histologique mais la ponction biopsie rénale est rarement pratiquée.

Corrélation entre HbA1c et glycémie

HbA1c	Glycémie	
	mmol/l	g/l
4	3,5	0,65
5	5,5	1
6	7,5	1,35
7	9,5	1,7

	Dépistage et suivi biologique : - Insuffisance rénale recherchée 1 fois/an chez le sujet diabétique : - Créatinémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire - Albuminurie sur un échantillon urinaire (à tout moment de la journée) dont le résultat est exprimé sous forme d'un ration albuminurie/créatininurie (ACR) ou par 24h. Interprétation des résultats : - DFG anormal si <60 mL/min/1,73m² - Albuminurie anormale si > 3mg/mmol de créatinine ou > 30mg/24h Dans le diabète de type 1, c'est un facteur prédictif majeur de néphropathie (IR terminale) Dans le diabète de type 2, le dosage de l'albumine dans les urines a une double signification : - Diagnostique en tant que révélateur de la souffrance glomérulaire - Pronostique en tant que marqueur de risque cardiovasculaire ce qui doit être pris en compte dans l'évaluation du risque global (sur une période de 10 ans, double le risque de décès d'origine cardiovasculaire)
	Neuropathie diabétique Complication fréquente du diabète (50%), sont incident augmente avec l'âge. La forme clinique la plus fréquente est la polynévrite « en chaussette » avec perte de la sensibilité des pieds à la douleur. La neuropathie diabétique doit être recherchée systématiquement par l'examen clinique car elle prédispose au risque de plaies du pied. Il est indispensable de rechercher les diabétiques à risque podologique (perte de sensibilité à la douleur au niveau des pieds ainsi que ceux ayant une artérite des membres inférieurs), de façon à leur proposer une éducation à la prévention du risque podologique. En effet, 5 à 10% des diabétiques seront un jour victimes d'une amputation)
Infectieuses	Liées à une diminution des pp des polynucléaires en rapport avec l'hyperglycémie Prédisposition aggravée par l'insuffisance artérielle et neuropathie Complications bactériennes, tuberculeuses, virales, mucosiques, urinaires → /!\ Pied diabétique
Macro-angiopathie	Augmentation de la prévalence et incidence des maladies coronaires et vasculaires Athérosclérose : complication majeure → 50-75% des DT2 meurent d'accidents cardiovasculaires Diabète potentialise l'action de 2 facteurs de risque vasculaire : HTA et dyslipoprotéinémies Conséquences directes de l'hyperglycémie chronique : - Diminution de la déformabilité des GR - Atteinte du collagène sous-endothélial des vaisseaux - Altération des protéines soufrées du cristallin - Modifications des protéines des nerfs - Modifications des apo-lipoprotéines et de leur métabolisme Forme athéromateuse diffuse : insuffisance coronaire, HTA, artérite, gangrène des membres inférieurs, AVC, hémorragie, artérite diffuse 1^{ère} cause de mortalité, pas spécifique du diabète et aggravée par les dyslipoprotéinémies
EXAMENS DE BASE	
Glycémie à jeun (8h)	Supérieur à 7,0 mmol/L (1,26 g/L) à 2 reprises
Symptômes	Polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement, asthénie
Glycémie (n'importe quelle h)	≥ 11,1 mmol/L (2,00 g/L)
Glycémie post-prandiale	2h après 75 g de glucose : ≥ 11,1 mmol/L (2,00 g/L)
Glycosurie	Utilisation de bandelettes réactives
Corps cétoniques	Dosage
Dosages hormonaux	Insuline, C-peptide, anticorps anti-insuline



LES HYPOGLYCEMIANTS : ANTI-DIABETIQUES ORAUX

INSULINO-MIMETIQUES DIRECTS

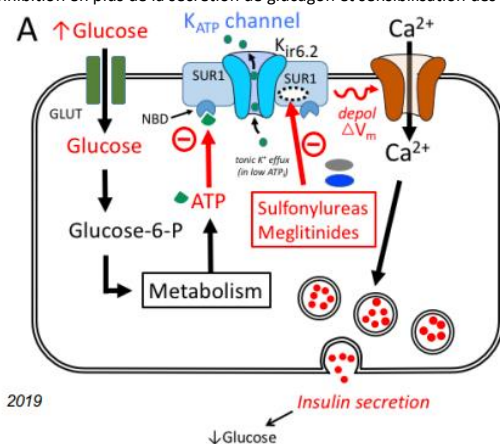
Médicament disponible : Insuline elle-même

Activent les récepteurs de l'insuline

ACTIVATEURS DE LA SECRETION D'INSULINE : SULFAMIDES

Mécanisme d'action

Stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les « sensibilisant » à l'action du glucose
Liaison à un récepteur sur la membrane plasmique SUR (sulfonylurea receptor) $\rightarrow$ Inhibition de l'efflux de K^+ de la cellule β par fermeture des canaux K^+ -ATP dépendants $\rightarrow \uparrow [K^+]_{\text{intra}} \rightarrow$ Dépolarisation cellulaire suffisante $\rightarrow$ Ouverture VOCs calcium $\rightarrow \uparrow [Ca^{2+}]_{\text{intra}} \rightarrow$ Sécrétion d'insuline
Inhibition en plus de la sécrétion de glucagon et sensibilisation des tissus cibles à l'action de l'insuline



Pharmacocinétique

Absorption rapide : 15min avant le repas
Liaison aux protéines plasmatiques forte : interactions médicamenteuses
Métabolisme hépatique important : interactions médicamenteuses
Élimination rénale (sauf glibenclamide et glimépiride)

Médicaments

Gliclazide DIAMICRON® GLICLAZIDE®
Glibenclamide DAONIL®, HEMI-DAONIL®, DAONIL FAIBLE®
Glipzide GLIBENESE®, MINIDIAB® ONIZIA®
Glimépiride AMAREL®

Indications

Diabète de type 2

Effets indésirables

Malaises hypoglycémiques, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)
Hypersensibilité (prurit, urticaire, éruptions cutanées), photosensibilisation, vasculaires, allergies croisées avec les sulfamides antibactériens
Troubles hématologiques : thrombopénie, anémie, leucopénie, agranulocytose

Interactions médicamenteuses

Contre-indication	Miconazole : hypoglycémies, comas
Associations déconseillées	Phénylbutazone, AINS, alcool : majoration des hypoglycémies Danazol : diabétogène
Précautions d'emploi	Bêta-bloquants : masque l'hypoglycémie Fluconazole : hypoglycémie par augmentation de la demi-vie des sulfamides IEC : majoration de l'hypoglycémie Salicylés à forte dose : majoration de l'hypoglycémie Corticoïdes, progestatifs, chlorpromazine, salbutamol : diabétogène

ACTIVATEURS DE LA SECRETION D'INSULINE : GLINIDES

Mécanisme d'action

Pas de groupe sulfamide mais augmente la sécrétion d'insuline par le même mécanisme d'action que les sulfamides
Effet hypoglycémiant plus rapide et plus courte durée
Insulinosécrétagogues : fixation sur la membrane de la cellule β (SUR, site différent des sulfamides)
Liaison à un récepteur sur la membrane plasmique SUR (sulfonylurea receptor) $\rightarrow$ Inhibition de l'efflux de K^+ de la cellule β par fermeture des canaux K^+ -ATP dépendants $\rightarrow \uparrow [K^+]_{\text{intra}} \rightarrow$ Dépolarisation cellulaire suffisante $\rightarrow$ Ouverture VOCs calcium $\rightarrow \uparrow [Ca^{2+}]_{\text{intra}} \rightarrow$ Sécrétion d'insuline

Pharmacocinétique

Absorption : rapide, pas d'influence de la prise ou non pendant un repas
Forte liaison aux protéines plasmatiques
Métabolisme hépatique, pas de métabolite actif (CI : insuffisance hépatique sévère)
Élimination : biliaire (demi-vie de 1h : administration avant chaque repas)

Médicaments

Répaglinide Novonorm®
Natéglinide Starlix®

Indications

Diabète de type II

Effets indésirables

Hypoglycémies (rares)
Troubles digestifs : nausées, douleurs abdominales, diarrhées
Hypersensibilité : rash, urticaire
Troubles visuels : en début de traitement, transitoires

Contre-indications

Hypersensibilité
DT1, acidocétose
Grossesse, allaitement
Âge < 12 ans
Insuffisance hépatique sévère
Gemfibrozil : majoration de l'hypoglycémie

Interactions médicamenteuses

Augmentation de l'effet hypoglycémiant	IMAO, bêta-bloquants non sélectifs, IEC, salicylés, AINS, octréotide, alcool, stéroïdes anabolisants
Diminution de l'effet hypoglycémiant	Contraceptifs oraux, corticostéroïdes, danazol, hormones thyroïdiennes
Interactions possibles	Avec les médicaments sécrétés par voie biliaire

ACTIVATEURS DE LA SECRETION D'INSULINE : INCRETINOMIMETIQUES		
Substances qui augmentent la libération d'insuline Incrétines = hormones produites par le tube gastro-intestinal en réponse à une prise alimentaire et stimulant la sécrétion d'insuline. Ex : GLPP-1 et GIP GLP-1 (glucagon-like peptide-1) : polypeptide à effet anorexigène, sécrété par l'iléon et le colon. Stimule la sécrétion d'insuline et réduit la sécrétion de glucagon par action hypothalamique. Réduit l'appétit et la prise alimentaire. Le GLP-1 est inactivé par le dipeptidyl peptidase IV		
	Incrétinomimétiques analogues du GLP-1	Inhibiteurs DPP-IV : Gliptines
Mécanisme d'action	Exénatide : analogue du GLP-1 ayant les effets du GLP-1 mais une plus longue durée d'action Liraglutide : analogue du GLP-1, liaison et activation du récepteur du GLP-1. Action par liaison spécifique avec les récepteurs GLP-1 (RCPG)→ Stimulation de l'adénylate cyclase → ↑ AMPc → Activation de PKA -->↑ sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante. Diminution simultanée de la sécrétion excessive de glucagon	Inhibiteur de la dipeptyl peptidase-4, enzyme qui inactive la GLP-1 et GIP. L'inhibition de la DPP-4 augmente [GLP-1] → ↑ la sécrétion d'insuline et ↓ de la sécrétion de glucagon.
Médicaments	Exénatide Byetta® Liraglutide Victoza® Dulaglutide Trulicity®	Sitagliptine Januvia® Vildagliptine Galvus® Saxagliptine Onglyza® Linagliptine Trajenta®
Indications	Diabète de type 2 en complément de la metformine ou d'un sulfamide hypoglycémiant	
Effets indésirables	Exénatide : ralentissement de l'absorption digestive (diminution de la vidange gastrique) des médicaments par voie orale et du glucose Nausées	Nausées et constipation Infections respiratoires hautes, dépression à long terme
POTENTIALISATEURS DES EFFETS DE L'INSULINE : BIGUANIDE (METFORMINE)		
Mécanisme d'action	Augmentation de l'activité AMPK (dépendante du [Ca] intra et du rapport AMP/ATP) : activation allostérique par phosphorylation lorsque les stocks énergétiques de l'organisme sont réduits (↓[ATP]) → ↑ oxydation des acides gras, ↑ de la capture du glucose et ↓ de la gluconéogenèse et lipogenèse → ↑ stockage de glycogène dans les muscles striés et ↓ production de glucose par le foie, donc ↑ de la sensibilité à l'insuline (donc ↓[glucose]sang) Pénétration de la metformine dans les cellules par le transporteur SLC22A1 et inhibition du complexe 1 mitochondrial → Augmente AMP et diminue ATP Liaison d'AMP au site P de l'adénylate cyclase et inhibition de son activité → Diminution d'AMPc lors de la stimulation du récepteur du glucagon → Diminution de l'activation → Diminution PKA → Diminution de la gluconéogenèse par diminution des enzymes impliquées dans la gluconéogénèse et diminution de l'expression génique réduite Inhibition spécifique sur le complexe de la chaîne respiratoire 1 par interaction directe avec la sous-unité centrale ND3 et sur la glycérophosphatase déshydrogénase mitochondriale (mGPDH) → ↓NADH, pompage de protons à travers la membrane mitochondriale interne et le taux de consommation d'O ₂ → ↓ synthèse ATP induite par les protons à partir d'ADP et phosphate inorganique Ne stimule pas la sécrétion d'insuline	
Pharmacocinétique	Pas de liaison aux protéines plasmatiques Ralentissement de l'absorption du glucose, effets favorables sur le bilan lipidique (cholestérol, TG) Absence de métabolisme Elimination rénale (adapter les posologies chez les insuffisants rénaux)	
Médicaments	Metformine Glucophage®	
Indications	Diabète de type 2 (1 ^{ère} intention) non équilibré par les règles hygiéno-diététiques simples	
Effets indésirables	Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées (début de traitement +++) → Prendre pendant le repas Acidose lactique : crampes, troubles digestifs, douleurs abdominales, asthénie	
Contre-indications	Hypersensibilité, cétose, insuffisance rénale ou hépatique, hypoxie Prise de produit de contraste iodé : arrêt de la metformine et respect de la fenêtre thérapeutique de 48 heures (diminution de la clairance rénale)	
INHIBITEURS DE SGLT2 : GLIFLOZINES		
Mécanisme d'action	Glucose filtré à 100% au niveau glomérulaire, réabsorbé à 100% au niveau du TCP par 2 systèmes de transport actif : - Echangeurs Na ⁺ /glucose - SGLT1 (10%) et SGLT2 (90%) Inhibition de SGLT2 provoquant une glycosurie qui réduit la glycémie et HbA1c	
Indications	Monothérapie ou association avec d'autres ADO	
Médicaments	Dapagliflozine Forxiga® Sergliflozine Remogliflozine Canagliflozine Invokana® Empagliflozine Jardiance®	
Effets indésirables	↑ Mortalité ↑ Infections urogénitales, déshydratations, aggravations d'insuffisance rénale, fractures osseuses chez les insuffisants rénaux ↑ Cancers du sein, vessie et prostate	
INHIBITEURS DE L'ABSORPTION DES GLUCIDES : INHIBITEURS DE L'α-GLUCOSIDASE		
Mécanisme d'action	L'α-glucosidase intestinale, située au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, libère le glucose par hydrolyse des résidus d'amidon, des oligo- et des disaccharides. Cette hydrolyse est nécessaire à l'absorption digestive des glucides car seuls les monosaccharides comme le glucose et le fructose sont absorbés Si on inhibe l'α-glucosidase par l'acarbose ou le miglitol, on réduit et retarde l'absorption digestive du glucose et donc l'hyperglycémie postprandiale	
Pharmacocinétique	L'acarbose est un pseudotétracosaccharide de grande affinité pour l'α-glucosidase. Effet réversible. Faible absorption intestinale Métabolites inactifs Elimination urinaire et fécale	
Médicaments	Acarbose Glucor®	
Indications	Diabète non insulino-dépendant, seul ou en association	
Effets indésirables	Troubles digestifs : flatulences, diarrhées, douleurs abdominales par augmentation de la quantité d'hydrates de carbone non digérés dans le côlon → Eviter le sucre et aliments sucrés Occlusions, subocclusions → Manger une alimentation riche en fibres Elévation des transaminases Réactions cutanées : érythème, éruption, urticaire Pas d'adaptation de posologie chez les insuffisants rénaux ou hépatiques	

OBESITE



GENERALITES

Accumulation pathologique de masse grasse du fait d'un déséquilibre entre apports et dépenses énergétiques quelle qu'en soit la cause.

Etiologie : Maladie oligogénique dont l'expression est modulée par de multiples gènes régulateurs (caractère polygénique) associés à d'importants facteurs environnementaux.

ETIOLOGIE

Combinaison de gènes et de facteurs environnementaux : Augmentation de la fréquence de l'obésité dans les populations transplantées, Vitesse de développement, Ecart croissant entre consommation alimentaire et dépense énergétique, Constitution possible de l'obésité sur le long terme par déséquilibre minime de la balance énergétique, Facteurs épigénétiques

Facteurs génétiques	Obésités monogéniques	24 anomalies génétiques identifiées avec un risque quasi-inéluclable de développer une obésité - Obésités associées à des troubles du développement (Prader Willi, Bardet-Biedl, Cohen, Alström) - Obésités dans le cadre de désordres endocriniens : mutations transmissibles affectant les facteurs de contrôle de la prise alimentaire, associées à des désordres sévères du comportement alimentaire avec obésité précoce et sévère avec souvent des anomalies endocriniennes (impubérisme, insuffisance thyroïdienne, insuffisance somatotrope - Mutations du récepteur de type IV aux mélanocortines (MC4R) : plus fréquentes (4 à 5% dans les formes sévères d'obésité), transmission autosomique dominante, expression variable				
	Obésités complexes	Les plus fréquentes dont le risque génétique prédictif est difficilement évaluable Certains polymorphismes contribueraient à l'aggravation du phénotype chez des patients déjà obèses				
Apports alimentaires et développement de l'obésité	Equilibre énergétique	En première analyse, le gain pondéral résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique : - Défaut d'utilisation : sédentarité - Excès d'apport : un excès même modeste des apports alimentaires peut conduire à long terme au gain pondéral				
	Densité énergétique des aliments	Volume et poids des aliments : 2 éléments régulateurs importants du rassasiement Densité énergétique élevée associée à un moindre rassasiement				
	Boissons sucrées	Très discuté				
	Aspects qualitatifs de l'alimentation		Protéines	Glucides	Lipides	Influence comparée des différents lipides : - les AG saturés et monoinsaturés sont plus efficaces que les AG polyinsaturés pour induire une prise de poids. - les TG plasmatiques diminuent avec l'enrichissement de la ration alimentaire en AG polyinsaturés n-3. - capacité de certains AG à moduler l'activité de la fatty acid synthetase 3. - effet hypercholestérolémiant des AG saturés
		Rassasiement	+++	++	+/-	
		Suppression de la faim	+++	+++	+/-	
		Apports énergétiques (kcal/g)	4	4	9	
		% des apports énergétiques quotidiens	+	++	+++	
Capacité de stockage		+/-	+	+++		
Voies métaboliques vers un autre compartiment		+	+	0		
Capacité à stimuler l'oxydation en cas d'excès d'apports		+++	++	0		
Troubles du comportement alimentaire (TCA)	Prévalence évaluée entre 2 et 10% en fonction du sexe, du type de trouble et de la population étudiée (femmes de haut niveau socioculturel +++). Pas de comportement alimentaire normal (Référence : trois repas par jour). Tout autre comportement n'est pathologique que s'il est préjudiciable pour l'individu ou son entourage.					
	Pouvant conduire à l'obésité	Troubles prandiaux : hyperphagie prandiale Troubles extraprandiaux : - Grignotage - Boulimie (binge eating) : crises de boulimie et comportements compensatoires (vomissements, prise de purgatifs) - Hyperphagie boulimique (binge eating disorder) : pas de comportements compensatoires - Comportements de restriction - Night eating syndrome - Boulimarexie				
Facteurs sociologiques	Environnement familial, Niveau socio-économique, Urbanisation, Disponibilité alimentaire, Modes de consommation, Facteurs culturels et de mode					
OBESITE ET QUALITE DE VIE						
Complications cardiovasculaires ; Dyspnée et syndrome d'apnée du sommeil ; Troubles métaboliques ; Troubles endocriniens ; Atteintes ostéo-articulaires limitant les possibilités d'activité physique ; Risque accru de pathologies tumorales.						
OBESITE CHEZ L'ENFANT						
Généralités	10 à 12 % d'obèses parmi les 5 à 12 ans contre environ. 3 % au début des années 80 Accélération encore plus marquée pour les obésités massives. Conséquences multiples dont diabète de type 2 chez des adolescents.					
Facteurs de risque	Poids de naissance, Durée de l'allaitement maternel, Obésité parentale, Statut socio-économique, Urbanisation, Manque d'activité physique					
Dépistage de l'obésité de l'enfant	Recommandations françaises : utilisation des courbes de l'IMC selon l'âge et le sexe Seuils d'IMC de surpoids et d'obésité : centiles atteignant 25 et 30 kg/m² à 18 ans. Importance de l'âge du rebond d'obésité					
TRAITEMENT DE L'OBESITE						
Exploration clinico-biologique initiale	Etude de l'évolution pondérale, Recherche des antécédents familiaux, Enquête alimentaire et comportementale, Evaluation psychologique, Bilan somatique					
Induction d'une perte de poids	La réduction pondérale n'est pas une fin en soi. Nombreuses méthodes pour perdre du poids. Pas de « Méthode efficace » pour maintenir la perte de poids en dehors, peut être, de la chirurgie. Le patient doit être acteur de sa prise en charge Impératif : objectif réaliste de perte de poids (10 à 15 % du poids initial).					
	Modications des apports alimentaires	Réduction de la ration calorique de l'ordre de 25 à 30 % par rapports aux apports antérieurs. Alimentation conforme aux recommandations pour la population générale				
	Exercice physique	Beaucoup moins efficace que la restriction calorique, permet souvent une réduction de la masse grasse. Bénéfice sur la fonction cardio-vasculaire et le métabolisme. Complément important du maintien de la perte pondérale Exercice en résistance ou en endurance				
	Thérapie comportementale	Identifier les facteurs négatifs alimentaires ou du mode de vie, identifier comment les modifier et obtenir l'adhésion du patient				
	Traitements pharmacologiques	Antidépresseurs Contrôle de la prise alimentaires : - Activateurs de la libération synaptique de noradrénaline et de sérotonine (Isoméride) - phentermine/topiramate - Inhibiteur de la recapture de sérotonine et/ou de noradrénaline (sibutramine) - Agoniste du récepteur de la sérotonine - lorcaserine - Agoniste des CART (rimonabant) Inhibition de la digestion des lipides : orlistat				
	Chirurgie bariatrique	L'approche chirurgicale de l'obésité étant non dépourvue de risque, l'indication doit être bien réfléchie en termes de risque et de bénéfice et est essentiellement réservée à des formes sévères d'obésité (IMC > 40 chez l'adulte) ou, lorsqu'il existe des complications menaçantes, pour un IMC compris entre 35 et 40. - Restrictives : réduction de la capacité gastrique - Malabsorptives : court-circuit d'un se				